

# **LIQUORZYTOTOLOGISCHE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE**

**Stephan Meyer**

Disbui. München

1987



Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Schrader

LIQUORZYTLOGISCHE BEFUNDE  
BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
STEPHAN MEYER

aus  
REMSCHIED

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Schrader

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. habil. K. Einhäupl

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 11. 1987

# INHALT

Seite

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| HISTORISCHES ZUR LIQUORZYTLOGIE                                                   | 1  |
| I. METHODE                                                                        |    |
| 1. Wann wird eine Lumbalpunktion durchgeführt?                                    | 2  |
| 2. Die Methoden der Liquoruntersuchung                                            | 2  |
| 3. Die Auswahl der Patienten                                                      | 3  |
| 4. Die Erhebung der Daten                                                         | 4  |
| 5. Klinische Kriterien zur Diagnose der MS                                        | 5  |
| 6. Speicherung und Auswertung der Daten                                           | 8  |
| 7. Ziel der Arbeit                                                                | 8  |
| II. DIE BEWERTUNG DER ERFASSTEN PARAMETER                                         |    |
| 1. Die Einteilung der Patienten nach<br>Alter, Geschlecht und Diagnosegruppe      | 10 |
| 2. Die Befunde des Liquors                                                        | 10 |
| 3. Wie wurden Schrankenstörung und<br>autochthone Gammaglobulin-Bildung bewertet? | 12 |
| 4. Statistische Verfahren                                                         | 14 |
| III. ERGEBNISSE                                                                   |    |
| 1. Verteilung der Patienten bezüglich<br>Alter - Geschlecht - Diagnose            | 17 |
| 2. Das Erkrankungsalter und die Erkrankungsdauer                                  | 20 |
| 3. Pleozytose bei der Multiplen Sklerose                                          | 26 |
| 4. Lymphozyten                                                                    | 44 |
| 5. Monozyten                                                                      | 50 |
| 6. Formen zellulärer Reaktion im Liquor                                           | 52 |
| 7. Plasmazellen                                                                   | 59 |
| 8. Schrankenstörung und<br>autochthone Gamma-Globulin-Produktion                  | 62 |
| 9. Makrophagen                                                                    |    |
| IV. DISKUSSION                                                                    | 70 |
| V. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSS                                                    | 75 |
| VI. LITERATURVERZEICHNIS                                                          | 76 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554616\\_0071](https://archive.org/details/IA41554616_0071)

## HISTORISCHES ZUR LIQUORZYTOLOGIE

Im Jahr 1891 hat QUINKE die lumbale Punktion des Liquor cerebrospinalis in die Klinik eingeführt. Er selbst war es dann auch, der wenig später zum ersten Mal über das Auftreten von lymphozytären Zellelementen im Liquor berichtet hat. Da die Konzentrationen der in der Hirnflüssigkeit enthaltenen Substanzen und Zellen sehr gering sind, stellte sich bald die Notwendigkeit, den Liquor auf irgendeine Weise "einzudicken". SICARD, RAVAUT und WIDAL versuchten dies im Jahr 1904 mittels der Zentrifugation des Liquors; die darin vorhandenen Zellen wurden jedoch durch diese Methode sehr stark geschädigt. Erschwerend kam hinzu, daß Zellen aus einem Liquorpräparat gegenüber äußeren Einflüssen offensichtlich erheblich empfindlicher sind als solche aus einem Blutausstrich. Es hat eine Reihe von Versuchen gegeben, die Zentrifugation in einer schonenderen Weise durchzuführen; sie sind aber alle daran gescheitert, daß im punktierten Liquor der Zerfall der Zellen bereits nach einer Stunde beginnt. Einen Durchbruch brachte schließlich das von SAYK 1954 beschriebene Sedimentierkammer-Verfahren, das eine möglichst rasche Anreicherung der Zellen unter deren gleichzeitiger Schonung erlaubte. Das Sayk'sche Vorgehen wurde mehrfach modifiziert, um die Nachteile des Liquorverlustes und der unvollständigen Erfassung der Zellen zu beseitigen. Dennoch ist bis heute kein optimales Verfahren zur Liquordifferentialzytologie gefunden worden.

Was die Herkunft der Liquorzellen betrifft, so glaubten NISSL u. MERZBACHER (1904) an deren Abstammung aus dem Blut. Durch den Vergleich von Zellen des Liquor mit Infiltratzellen gelangte FISCHER (1906) zur Ansicht, der Ursprung der Zellen wäre direkt im Gewebe zu suchen. Durch Untersuchungen an Gewebekulturen (KUBIE u. SCHULTZ, 1925) und an Piahäutchenpräparaten (SCHULTZ u. KNIBBE, 1952) glaubte man, die histogene Herkunft zahlreicher Liquorzellen erhärten zu können. Versuche mit radioaktiv markierten Zellen lassen jedoch heute wieder an die hämatogene Abstammung glauben.

## I. METHODE

### 1. Wann wird eine Lumbalpunktion durchgeführt?

In der Neurologischen Universitätsklinik Großhadern werden alle Patienten mit dem Verdacht auf eine Erkrankung im Bereich des ZNS lumbal punktiert. Vor allem wird im Liquor nach Zeichen eines entzündlichen Prozesses gefahndet. Eine Pleozytose, eine Erhöhung der Gammaglobulin-Fraktion in der Elektrophorese und ein Anstieg des IgG gelten dafür als wichtige Zeichen. Durch den Eregernachweis mit serologischen Methoden kann vielfach die Ätiologie dieser Vorgänge geklärt werden. Ferner dient die Lumbalpunktion zur Tumordiagnostik, wenn etwa im Liquor entartete Zellen gefunden werden. Der Nachweis von Blut erlaubt gegebenenfalls Aussagen über eventuell stattfindende traumatische Abläufe im ZNS, einer Subarachnoidalblutung beispielsweise. Nicht bei allen Patienten wird eine Differentialzytologie durchgeführt.

Aus dem Liquorbefund allein die Diagnose "Multiple Sklerose" zu stellen, dürfte wohl kaum möglich sein, obwohl es zahlreiche Versuche gegeben hat, ein für die MS typisches und pathognomonisches Liquorbild zu erstellen. Dennoch spielt die Lumbalpunktion auch bei einer bereits gesicherten MS eine wesentliche differentialdiagnostische Rolle, um einerseits sich aufpfropfende andere Prozesse zu identifizieren oder auszuschließen und um andererseits zu Erkenntnissen über den Verlauf und die Prognose dieser Krankheit zu gelangen. Schließlich ist die Rückenmarksflüssigkeit der Teil des ZNS, der am leichtesten direkt zugänglich ist.

### 2. Die Methoden der Liquoruntersuchung

Alle in dieser Untersuchung verwendeten Liquores sind durch Lumbalpunktion gewonnen worden: im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern wird die Zellzahl im Liquor mit der Fuchs-Rosenthal'schen Zählkammer ermittelt. Die quantitative Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgt nach der Mikro-Biuret-Methode. Die Cellulose-Acetatfolien-Technik dient zur Durchführung der Liquorelektrophorese. Da hier-

für der Liquor erst durch ein zeitaufwendiges Verfahren konzentriert werden muß, erfolgt die Eiweißauftrennung meist erst am Tag nach der Punktion. Die Zellen zur Differentialzytologie werden mittels einer Zytozentrifuge gewonnen und mit der Schnellfärbung nach Wright gefärbt.

### 3. Die Auswahl der Patienten

Aus dem Krankengut der Jahre 1977 bis 1983 der Neurologischen Klinik Großhadern wählten wir diejenigen Patienten aus, bei denen im Arzt-Kurzbrief bei der Entlassung die Diagnose MS gestellt worden war, oder der Verdacht darauf geäußert wurde, oder diese Diagnose nicht ausdrücklich ausgeschlossen worden war. Dies führte uns zu einer im Abschnitt I.5. dieser Arbeit noch näher zu besprechenden Einteilung nach diagnostischen Kriterien.

Von jedem dieser Patienten wählten wir ein Liquorpunktat aus: in den meisten Fällen dasjenige, das bei oder kurz nach der Aufnahme in die Klinik angefertigt worden war. So haben wir vermieden, daß unsere Ergebnisse durch eine stattfindende Behandlung - einer intrathekalen Gabe von Corticoidpräparaten beispielsweise - verfälscht werden. Aus der Untersuchung herausgenommen haben wir ferner (1) stark unvollständige Daten, (2) Liquores mit einer durch die Punktion entstandener Blutbeimengung und (3) Fälle, bei denen gleichzeitig eine allgemeine oder eine aufs ZNS beschränkte Infektion vorlag. Existierten bei einem Patienten Angaben über mehrere Lumbalpunktionen und war in diesem Zeitraum sicher keine Behandlung begonnen worden, wählten wir die am ausführlichsten untersuchte Punktion. Voraussetzung dabei war jedoch, daß sich im Vergleich zur vorherigen keine Reizpleozytose entwickelt hatte.

Insgesamt kamen wir so auf 210 Fälle. Bei 119 von ihnen wurde eine Differentialzytologie durchgeführt.

#### 4. Die Erhebung der Daten

Ausgewertet wurden die Krankenakten des Ärztlichen Zentralarchivs im Klinikum Großhadern. Dabei wurden von den nach den oben erwähnten Richtlinien ausgesuchten Patienten folgende Daten erhoben:

- Das Alter in Jahren
- Geschlecht
- Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer in Jahren
- Verlauf, aufgeteilt in "schubweise" oder "chronisch"
- Die Zellzahl im Liquor
- Das Gesamteiweiß im Liquor und deren Elektrophorese
- Differentialzellbild im Liquor
- Das IgG im Liquor, soweit vorhanden

Aus dem Serum wählten wir das Gesamteiweiß und deren Elektrophorese; dabei forderten wir, daß diese möglichst zeitnah oder gar zeitgleich mit den Liquorbestimmungen gelaufen sein sollten. Letzteres war allerdings kaum der Fall. Wir glauben aber, daß der Abstand der Untersuchungen voneinander im Bereich von ein oder zwei Tagen keine bedeutende Rolle spielt. Weiter wurden erfaßt folgende Symptomgruppen:

- Spastik und Pyramidenbahnzeichen
- Zerebelle Symptome, v.a. Ataxie und Dysdochodiakinese
- Extrapyramidale Zeichen
- Nystagmus
- Der Nachweis einer Retrobulbärneuritis
- Ausfälle im Bereich der Hirnnerven
- Vegetative Störungen, vor allem der Blasenfunktion
- Sensible Störungen (Ausfälle, Parästhesien, Taubheit, etc.)
- Ausfälle, die auf Schäden von peripheren Nerven zurückgehen

Die Einteilung dieser Symptomgruppen kann natürlich nur ein sehr grobes Raster darstellen, zumal da sie die Ausprägung eines Symptoms nicht berücksichtigt. Bei einer zweifel-

haften oder nur sehr schwach angelegenen Ausprägung haben wir das Symptom als nicht vorhanden gewertet. Als Grundlage hierfür dient uns der Befundbogen des aufnehmenden Arztes; in Zweifelsfällen jedoch gab dann der abschließende Arztbrief den endgültigen Ausschlag.

Schließlich wurde noch erfaßt, ob die Diagnose als "sicher", "wahrscheinlich" oder "möglich" gelten kann. Die dafür geltenden Richtlinien seien im nächsten Abschnitt besprochen.

## 5. Klinische Kriterien zur Diagnose der MS

Trotz der großen Fortschritte in der Analyse des Liquor ist die MS-Diagnose im wesentlichen noch immer eine klinische, oft eine per exclusionem. Sie beruht zum großen Teil auf der Erfahrung und dem Wissen des untersuchenden Arztes. Dennoch erscheint es bei einer statistischen Erhebung sinnvoll, sich ein festes, an klinischen Symptomen orientiertes Schema zu schaffen, um so die durch verschiedene Untersucher bedingten interindividuellen Unterschiede auszugleichen. Bis vor kurzer Zeit standen hierbei die ausschließlich klinischen Zeichen im Vordergrund; jetzt hat auch die Labordiagnostik einen gewissen Raum gewonnen (G. POSER, 1983).

Am bekanntesten geworden sind wohl die Kriterien, die SCHUMACHER et al. im Jahre 1965 aufgestellt haben. Die Aufteilung in "klinisch sicher", "wahrscheinlich" und "möglich" hat sich in der Praxis durchaus bewährt, ist aber im Lauf der Jahre diversen Modifikationen unterworfen worden. Im einzelnen seien hierzu einige Erläuterungen gegeben:

"Klinisch sicher" nach Schumacher ist die Diagnose MS, wenn (1) objektiv nachweisbare neurologische Ausfälle bestehen, (2) in der Anamnese oder bei der Untersuchung sich diese Ausfälle in mindestens zwei voneinander separaten Teilen des ZNS befinden, (3) die Ausfälle in erster Linie auf Schädigungen der weißen Gehirnssubstanz beruhen, (4) Schübe auftreten, mindestens zwei, die zumindest 24 Stunden andauern und durch einen Mindestzeitraum von einem Monat getrennt sein

sollen, oder wenn die Symptome schrittweise oder langsam prodregient über mindestens sechs Monate fortschreiten, (5) das Erkrankungsalter zwischen einschließlich 10 und 50 Lebensjahren liegt und schließlich (6) keine andere Erklärung für das vorliegende Krankheitsbild gewonnen werden kann. Abweichend hiervon hat McDONALD (1977) zusätzlich eine Mindesterkrankungsdauer von einem Jahr gefordert, um sich so der Diagnose noch sicherer sein zu können. Vielfach abgelehnt wurde hingegen die Einschränkung des Erkrankungsalters: KURTZKE (1970) und S.POSER (1980) halten sie für zu restriktiv, zumal auch in der Literatur Fälle von MS bei Kindern beschrieben wurden (ALLISON u. MILLAR, 1954; POSKANZER, SCHAPIRA u. MILLER, 1963; MCALPINE, 1972). Von den verbleibenden fünf Kriterien würden nach Kurtzke ausserdem nur fünf ausreichen, die Diagnose MS zu sichern. Eine sichere MS-Diagnose definiert MCALPINE (1972) so: (1) Eine sicher abgelaufene Retrobulbärneuritis oder ein Zeitraum mit anderen für MS typischen Symptomen, die zur Verbesserung oder Verschlechterung neigen, im Lauf der Jahre von Rückfällen begleitet werden, bei gleichzeitiger Anwesenheit von pyramidalen Symptomen oder anderen Läsionen des ZNS. Oder: (2) Eine chronisch sich verschlechternde Paraplegie mit Rückfällen, sowie mit Hirnstamm- und Kleinhirnzeichen und mit Symptomen am Nervus opticus. In ihren neuesten Richtlinien orientieren sich G.POSER et al. wieder etwas mehr an Schumacher. Mindestens zwei nachgewiesene Schübe, sowie die Lokalisation an zwei verschiedenen Orten des ZNS werden gefordert, jedoch wird vor allzu viel Verlaß auf anamnestische Daten gewarnt, es sei denn, sie sind wirklich nachprüfbar. Letztlich sei hierbei Fehlbeobachtung oder Fehlinterpretation, eine Neurose oder gar ein Münchhausen-Syndrom nie völlig auszuschließen. Dafür genüge beim klinischen Nachweis einer vorhandenen Läsion in einem Teil des ZNS der Nachweis einer vorangegangenen an anderer Stelle vermittelt technischer Hilfsmittel, beispielsweise der Nachweis einer abgelaufenen RBN durch pathologische visuell evozierte Potentiale, Feststellung dissemi-

nierter Herde im ZNS durch CT oder NMR, u. ä. m.

"Wahrscheinlich" kann nach Schumacher eine MS diagnostiziert werden, wenn von seinen "sicher"-Kriterien eines nicht zutrifft. Diese Eingrenzung ist wohl als sehr rigide zu bezeichnen. MCALPINE hält eine MS für wahrscheinlich, wenn bei einem schubartig auftretendem Krankheitsbild ("attack") sich Anzeichen multipler Läsionen im ZNS finden lassen, und eine befriedigende Remission erfolgt. Tendenz zur Variabilität der neurologischen Symptome wird gefordert. Die andere Möglichkeit eine MS als wahrscheinlich anzunehmen sei eine Abfolge einer oder mehrerer Anfälle von akuter RBN, die von pyramidalen oder anderen Symptomen in schwacher Ausprägung begleitet oder gefolgt werden.

MCDONALD hat sehr weitgehende und daher sehr schwierig handzuhabende Unterteilungen vorgenommen: sein Spektrum reicht von "sehr wahrscheinlich" bis zu "eher unwahrscheinlich". Für unsere Zwecke soll es genügen, dies so zusammenzufassen, daß im Vergleich zu den "sicheren" Schumacher-Kriterien ein Schub oder ein Herd wegfallen darf. Bei chronisch-progressiven Verläufen erübrigt sich selbst der Nachweis eines Schubs, sofern eine MS nicht andersweitig auszuschließen ist.

Die Diagnose "mögliche MS" sei hier nur in der Definition von MCALPINE wiedergegeben: Entweder (1) eine Krankengeschichte ähnlich der unter "wahrscheinlich" angegebenen, jedoch mit für MS ungewöhnlichen Symptomen oder geringen Krankheitszeichen oder (2) eine progressive Paraplegie im jüngeren Erwachsenenalter, deren Genese sich nicht ableiten läßt. Hier spielt nun die Erfahrung des Untersuchers - wie erwähnt - eine wesentliche Rolle und auch der Einsatz technischer Verfahren zur Differentialdiagnose, wie z. B. CT, Angiographie, Myelographie, etc.

Aufgrund der vorliegenden Literatur und der vorliegenden Daten haben wir uns in dieser Arbeit für folgende Richtlinien entschieden:

- Sichere MS: Nachweis von mindestens zwei Schüben und mindestens zwei Herde in verschiedenen Teilen des ZNS,



die typische MS-Symptome erzeugen, oder chronischer Verlauf nach der Definition von McAlpine.

- Wahrscheinliche MS: Wegfall eines Schubs oder eines Herdes im Vergleich zu den "Sicher"-Kriterien oder chronischer Verlauf unter sechs Monaten Dauer.
- Mögliche MS: Unklares neurologisches Krankheitsbild mit Ausfällen im ZNS-Bereich, bei der eine MS nicht ausgeschlossen werden kann.

Es sollte noch erwähnt werden, daß in jüngster Zeit neueste Richtlinien (C.Poser et al., 1983) eine laborgestützte MS-Diagnose eingeführt haben, die vor allem auf dem Nachweis von oligoklonalen Banden in der Gamma-Globulin-Fraktion im Liquor und einer autochthonen IgG-Produktion innerhalb des ZNS fußt. Dennoch gilt nach wie vor die klinische Diagnostik als unverzichtbar.

## 6. Speicherung und Auswertung der Daten

Die gewonnenen Daten wurden in eine Datei des Computers des Rechenzentrums im Klinikum Großhadern eingespeichert. Mit Hilfe des BMDP, eines statistischen Programms für medizinische Zwecke, das für unsere Zwecke ausgerichtet werden konnte, wurden die Daten bearbeitet und ausgewertet. Zur Kennzeichnung wurden alle Patienten mit einer laufenden Nummer versehen; jeder wurde nur einmal erfaßt.

Manche Teile, zum Beispiel prozentuale Häufigkeitsverteilungen, wurden aber auch mittels eines Taschenrechners per Hand berechnet.

## 7. Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Studie soll zunächst versucht werden, die Differentialzytologie des Liquors bei der MS in Beziehung zu setzen mit dem klinischen Krankheitsbild. Es soll dann daher die Frage nach einem möglichen prognostischen Wert von Zellbefunden erörtert werden.

Nebenher soll auch Aufschluß über die Häufigkeit von Zellbefunden und ihre Verteilung nach verschiedenen Kriterien erlangt werden. Schließlich werden noch Beziehungen zur Liquorelektrophorese diskutiert.

Dahinter soll die Frage stehen, welche Rolle die Liquorzellen als Teil einer immunologischen Reaktion bei der MS spielen.

## II. DIE BEWERTUNG DER ERFASSTEN PARAMETER

### 1. Die Einteilung der Patienten nach Alter, Geschlecht und Diagnosegruppe

Für die Altersangaben der Patienten war entscheidend der Zeitpunkt der Lumbalpunktion. Wir haben dann die Patienten nach Altersgruppen geordnet und zwar folgendermaßen: <20, 20 - 29, 30 - 39, 40 - 49 und  $\geq 50$  Jahre. Das Geschlecht wurde erschöpfend und disjunkt verschlüsselt, wobei 1 = weiblich und 2 = männlich war. Die verschiedenen Diagnosegruppen wurden nach den in Abschnitt I. 5. erstellten Richtlinien eingeteilt, wobei 3 "sichere Diagnose", 2 "wahrscheinliche" und 3 "mögliche" bedeutete.

Alter, Geschlecht und Diagnosegruppe der Patienten wurden so miteinander korreliert.

### 2. Die Befunde des Liquors

Im Rahmen der vorliegenden Studie war es nicht möglich, eine Gruppe gesunder Normalpersonen als Vergleich zur Beurteilung der Liquorbefunde heranzuziehen. Dies verbietet sich schon allein aus ethischen Gründen, da jede Liquorpunktion doch mit einem gewissen Risiko behaftet ist. So mußten uns bei den biochemischen Parametern die vom Labor angegebenen Normbereiche und -abweichungen einen Anhaltspunkt liefern, um nachträglich noch Einteilungen vornehmen zu können. So bildeten wir Gruppen, die dem Muster "normal - erniedrigt - erhöht - stark erhöht" gehorchten. Dies geschah so bei der Einteilung der Pleozytose, in ähnlicher Weise bei der Gruppierung der Zellreaktionsformen im Liquor. Natürlich spielte dabei der Faktor "erniedrigt" keine Rolle. Nach dieser Methode war uns eine Verteilung der Patientendaten in einzelne Wert- und Diagnosegruppen - prozentual oder absolut ausgedrückt - möglich.

Das Ergebnis der Liquorelektrophorese und die Veränderungen des Gesamteiweißes sind meistens sehr unspezifisch.

Sie können allenfalls Hinweise auf "Veränderungen" geben, die aber von ihrer Ursache her im Dunkeln bleiben. Einzig den Schwankungen im Gammaglobulin-Bereich ist erwiesenermaßen eine gewisse Spezifität zuzusprechen. Vor allem natürlich ist dies die Erhöhung dieser Fraktion bei entzündlichen Prozessen und seit neuerer Zeit - noch etwas spezifischer - das Auftreten oligoklonaler Bande bei bestimmten Erkrankungen (vor allem bei der MS, aber auch bei Neuro-Lues, subakuter sklerosierender Panenzephalitis, chronischer Meningitis, Sarkoidose und dem Guillain-Barré Syndrom). Durch den Vergleich und die Bildung von Quotienten zwischen Liquor- und Serumweißwerten kann man das Vorhandensein einer Blut-Liquor-Schrankenstörung oder einer autochthonen Proteinproduktion im ZNS aufdecken.

Die Beurteilung der Zellzahl im Liquor läßt bei einer Erhöhung sogleich den Schluß auf einen entzündlichen Vorgang zu; sie ist sogar eine der klassischen Zeichen dafür. Auch über den Normwert der Zellzahl in der Zerebrospinalflüssigkeit herrscht weitgehende Einigkeit, so daß eine eindeutige Zuordnung erfolgen kann.

Die Differentialzytologie bewertet im allgemeinen Reaktionsformen auf verschiedene Einflüsse, die zu Verschiebungen der Verhältnisse der einzelnen Zellarten zueinander im Vergleich zum Normalbefund führen. Man versucht, zwischen akutem und chronischem Reizzustand zu unterscheiden und daher Aussagen über die Natur der zugrundeliegenden pathologischen Vorgänge zu gewinnen. Beim neoplastischen Reaktionstyp lassen sich oft schon ätiologisch genaue Erkenntnisse erzielen aufgrund der Beurteilung der tumors veränderten Zellen, die vorgefunden werden.

### 3. Wie wurden Schrankenstörung und autochthone Gammaglobulin-Bildung bewertet?

Das Verhältnis des Gesamteiweißes im Serum zum dem im Liquor beträgt über 200 : 1. Aufgrund dieses Konzentrationsunterschiedes zwischen den beiden Kompartimenten könnten Veränderungen des Liquoreiweißes als vager Anhaltspunkt für den Zustand der Blut-Liquor-Schranke dienen. Voraussetzung hierfür wäre jedoch die Bildung aller Bestandteile des GE außerhalb des ZNS. Dies ist erwiesenermaßen nicht der Fall.

Von den großen Fraktionen der Elektrophorese wird nur eine ausschließlich extrazerebral synthetisiert: das Albumin, das der Leber entstammt. Es gibt noch eine Reihe anderer Proteine in kleineren Konzentrationen, z.B. des  $\alpha_2$ -Makroglobulin, die ebenfalls solche Voraussetzungen erfüllen, aber in der vorliegenden Arbeit nicht näher besprochen werden sollen. Von dem im Liquor enthaltenen Albumin läßt sich also mit Sicherheit sagen, daß es ausschließlich durch die Blut-Liquor-Schranke dorthin gelangt sein muß. Somit haben wir im Quotienten zwischen den Liquor-Albuminen und den Serum-Albuminen einen sehr guten Maßstab zur Bewertung der Schrankenfunktion. Diese Schranke hält einen gewissen Konzentrationsgradienten zwischen Serum und Liquor aufrecht. Man kann das in einer Formel kurz wiedergeben:

$$Q = \frac{L}{P} + 1$$

Q bedeutet den Konzentrationsgradienten, P die Permeabilität und L den Flüssigkeitsturnover. FELGENHAUER (1976) hat mit dieser Formel die von RENKIN aus dem Jahre 1964 modifiziert. Wir können daraus ablesen, daß die BLS vorwiegend passiv permeiert wird, zumal FELGENHAUER (1974) eine eindeutige Beziehung von Serum-Liquor-Quotient und dem hydrodynamischen Radius der Proteine gefunden hat.

In unserer Untersuchung lagen uns die Albuminwerte sowohl des Serums als auch des Liquors in Relativprozent in Bezug zum jeweiligen Gesamteiweiß vor. So wurde zur Umrechnung folgende Formel nach FELGENHAUER (1976) benutzt:

$$Q_a = \frac{\text{Alb/L} \cdot \text{GE/L}}{\text{Alb/S} \cdot \text{GE/S}}$$

Die Albuminwerte verstehen sich in % des Gesamteiweißes (GE), das GE im Liquor hat die Einheit mg/dl, das im Serum g/dl. Je größer der Wert dieses Albuminquotienten ist, desto durchlässiger ist die Schranke. Nach FELGENHAUER liegt der kritische Schwellenwert zu einer Störung bei 7,4.

Die Umrechnung der Albuminwerte von Relativ- und Absolutzahlen birgt selbstverständlich einige Fehlermöglichkeiten in sich.

Ferner interessierten uns in dieser Untersuchung die autochthon produzierten Gammaglobuline. Physiologischerweise bestehen diese bis zu 99% aus dem IgG, welches sowohl innerhalb als auch außerhalb des ZNS produziert wird. Die autochthone Produktion jedoch ist pathologisch. FRICK u. SCHEIDSEYDEL haben 1958 mit J<sup>131</sup>-markiertem Gammaglobulin nachgewiesen, daß dieses unter normalen Umständen immer aus dem Blutplasma stammt. Somit lassen sich für den Gammaglobulin-Anteil im Liquor mehrere Möglichkeiten ableiten:

- Der Anteil der Gammaglobuline im Serum ist erhöht und somit auch der im Liquor. Dies ist zum Beispiel bei einem Plasmozytom der Fall.
- Wenn die Blut-Liquor-Schranke gestört ist, nimmt deren Selektivität leicht ab. RAPIC (1974) hat gezeigt, daß dann die Immunglobuline beinahe ebenso gut die Schranke überwinden wie das deutlich kleinere Albumin.
- Die Produktion von Gammaglobulinen innerhalb des ZNS. Nur deren Nachweis erlaubt Mutmaßungen über einen darin ablaufenden Immunvorgang.

Somit ergibt sich die Notwendigkeit, abschätzen zu können, wieviel Gammaglobulin die Blut-Liquor-Schranke passiert, um so durch Subtraktion vom Liquor-Gesamt-Gammaglobulin den autochthonen Anteil zu errechnen. Man muß also Kenntnis haben über die Schrankenfunktion und die Werte der Serum-Gammaglobuline.

GANROT u. LAURELL (1974), FELGENHAUER u. SCHLIEP (1974, 1978) sowie Reiber (1979, 1980) geben orientierende Maßstäbe zur Errechnung des intrazerebral gebildeten Gammaglobulins. Als Basis für das Ausmaß der Schrankenstörung sei unsere Formel für den Albuminquotienten verwendet. Diese setzen wir in Beziehung zum Verhältnis Liquor-/Serum-Gammaglobulin. Ein Korrekturfaktor soll die anteilmäßigen Unterschiede zwischen den Liquor- und Serum-Gammaglobulinen ausgleichen. In einer Formel drückt sich das so aus:

$$I_a = \frac{y\text{-Glob/L} \cdot \text{Alb/S}}{y\text{-Glob/S} \cdot \text{Alb/L} \cdot 0,75}$$

Die Werte verstehen sich in % des Gesamteiweißes.

Fehlermöglichkeiten liegen begründet in (1) der Umrechnung von Relativ- auf Absolutwerte, (2) der Ungenauigkeit des Korrekturfaktors 0,75, (3) der Möglichkeit der isolierten Vermehrung von bestimmten  $\gamma$ -Globulin-Anteilen im Liquor und (4) der Abnahme der Selektivität bei Zunahme der Schrankenstörung. Um jedoch gewisse Trends aufzuzeigen, soll obige Formel genügen.

#### 4. Statistische Verfahren

Bei der Analyse von Datensammlungen bedient man sich verschiedener statistischer Prüfverfahren. Die in dieser Untersuchung verwendeten seien kurz beschrieben.

Der t-Test ist ein parametrischer Signifikanztest für den Unterschied zwischen Mittelwerten zweier unabhängiger Stichprobenverteilungen. Die t-Verteilung muß bei kleinen

und mittleren Stichproben statt der Normalverteilung verwendet werden. In diesem Fall beträgt die Anzahl der Freiheitsgrade  $f = n_1 + n_2 - 2$ , das Signifikanzniveau 5% ( $p \leq 0,05$ ). Die Varianzen in den beiden Grundgesamtheiten müssen bei der Verwendung des t-Tests gleich sein; vorher muß man also prüfen, ob ein Unterschied der Stichprobenvarianzen zufällig bedingt oder signifikant - das heißt auf verschiedene Parameter zurückzuführen - ist.

Unter Varianzanalyse versteht man eine Gruppe von statistischen Signifikanztests zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden einer abhängigen Variablen, die auf der Einwirkung einer oder mehrerer unabhängiger Variablen beruhen. Dabei werden vorausgesetzt ein Vorhandensein von Intervallvariablen, eine Normalverteilung der untersuchten Population und die Homogenität der Gruppenvarianzen. Da das Verfahren gegenüber der Verletzung der Homogenität ziemlich empfindlich ist, wurde zu deren Überprüfung der Levene-Test herangezogen.

Der Chi-Quadrat-Test dient als Hilfsmittel bei der Signifikanzprüfung der Abweichung einer beobachteten (empirischen) von einer erwarteten (theoretischen) Häufigkeitsverteilung. Als Beispiel sei folgende Mehrfeldertafel konstruiert:

|             |             |          |
|-------------|-------------|----------|
| $n_{11}$    | $n_{12}$    | $n_{1.}$ |
| $n_{21}$    | $n_{22}$    | $n_{2.}$ |
| $n_{31}$    | $n_{32}$    | $n_{3.}$ |
| $\hat{n}_1$ | $\hat{n}_2$ | N        |

Tab. 1 Mehrfeldertafel zum Chi-Quadrat-Test

Dabei bedeutet:

- $n_{11}$  = Zahl der nicht vorhandenen Symptome bei "MS möglich"  
 $n_{12}$  = Zahl der vorhandenen Symptome bei "MS möglich"

$n_{21}$  = Zahl der nicht vorhandenen Symptome bei "MS wahrscheinl."  
 $n_{22}$  = Zahl der vorhandenen Symptome bei "MS wahrscheinlich"  
 $n_{31}$  = Zahl der nicht vorhandenen Symptome bei "MS sicher"  
 $n_{32}$  = Zahl der vorhandenen Symptome bei "MS sicher"  
 $n_1$  = Zeilensumme der "MS möglich"-Patienten  
 $n_2$  = Zeilensumme der "MS wahrscheinlich"-Patienten  
 $n_3$  = Zeilensumme der "MS sicher"-Patienten  
 $\hat{n}_1$  = Spaltensumme der nicht vorhandenen Symptome  
 $\hat{n}_2$  = Spaltensumme der vorhandenen Symptome  
 $N$  = Anzahl der untersuchten Patienten

$fb_i$  = Vorkommenshäufigkeit der Variablenwerte  $n_i$  ( $i=1,2,\dots,k$ )

$fe_i$  = hypothetische Häufigkeit der Variablenwerte  $n_i$

Für die Prüfgröße  $\chi^2$  ergibt sich daraus:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(fb_i - fe_i)^2}{fe_i}$$

Die Anzahl der Freiheitsgrade errechnet sich aus den Zeilen  $m$  und den Spalten  $k$ :

$$f = (m - 1)(k - 1)$$

In diesem Fall ergäbe sich also  $f = 2$ . Nehmen wir dazu die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,05$ , so ergibt das folgenden kritischen Wert:

$$\chi^2_{\alpha} = 5,99$$

Ist die so bestimmte Prüfgröße  $\chi^2$  größer als der kritische Wert, so gilt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$ , daß die Auftretenshäufigkeit des jeweilig betrachteten Symptoms der Gruppe "MS sicher" gegenüber den zwei anderen Gruppen signifikant erhöht ist.

## III. ERGEBNISSE

### 1. Verteilung der Patienten bezüglich Alter - Geschlecht - Diagnose

In unserer Untersuchung interessieren wir uns zunächst in erster Linie für die Patienten, bei denen eine Differentialzytologie durchgeführt worden ist. Es handelt sich um insgesamt 119 Personen. Nach unseren Diagnosekriterien verteilen sich diese folgendermaßen:

| Diagnose       | Anzahl | %    |
|----------------|--------|------|
| sicher         | 75     | 63,0 |
| wahrscheinlich | 30     | 25,2 |
| möglich        | 14     | 11,8 |

Tab.2 Einteilung der Patienten nach Diagnosekriterien

Daß in unserer Studie bei weitaus dem größten Anteil der Patienten die Diagnose MS gesichert ist, hat ihren Grund in unserem Auswahlmodus zu suchen, der in Abschnitt I. 3. kurz besprochen wird. Hinzu kommt sicherlich noch, daß in eine Neurologische Universitätsklinik oftmals Fälle von bereits bekannter MS eingewiesen werden. Ein wenig Überrascht hat uns doch der relativ geringe Anteil der "möglichen" Diagnosen. Offensichtlich ist in diesem Bereich die Differentialdiagnostik ziemlich weit fortgeschritten.

Betrachten wir die Geschlechterverteilung, so bietet sich uns folgendes Bild:

| Geschlecht   | Anzahl | %    |
|--------------|--------|------|
| 1 = weiblich | 82     | 68,9 |
| 2 = männlich | 37     | 31,1 |

Tab.3 Geschlechterverteilung der Patienten

Es zeigt sich ein deutliches Übergewicht von guten 2/3 für die weiblichen Patienten. Dies entspricht der allgemein beobachteten Erkrankungshäufigkeit für die MS. Aus der zahlreichen Literatur hierzu sei nur SCHULLER (1973) zitiert: "Die MS ist eine Krankheit, die Frauen häufiger befällt wie Männer (praktisch doppelt so häufig)."

Der Durchschnitt des Lebensalters unseres Kollektivs lag bei 34,8 Jahren, wobei der jüngste Patient 15, der älteste 70 Jahre alt war.

Es ergibt sich folgende Altersverteilung:

| Alter   | Anzahl | %    |
|---------|--------|------|
| < 20    | 13     | 10,9 |
| 20 - 29 | 29     | 24,4 |
| 30 - 39 | 31     | 26,1 |
| 40 - 49 | 25     | 21,0 |
| ≥ 50    | 21     | 17,6 |

Tab. 4 Altersverteilung der Patienten

Im Histogramm sieht das so aus:

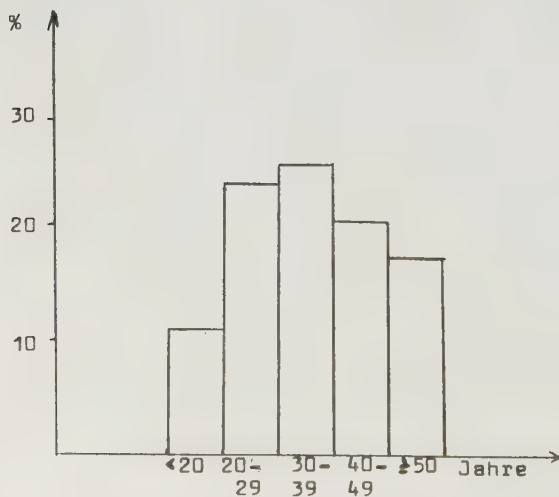


Abb. 1 Histogramm der Gesamtaltersverteilung

Ein deutlich ausgeprägter Altersgipfel zeigt sich in dieser Übersicht nirgends. Es bleibt lediglich festzuhalten, daß die Hälfte aller MS-Patienten in der Altersklasse zwischen 20 und 40 Lebensjahren angesiedelt sind. Dies deckt sich mit den Beschreibungen von S. POSER (1980) und KURTZKE (1970).

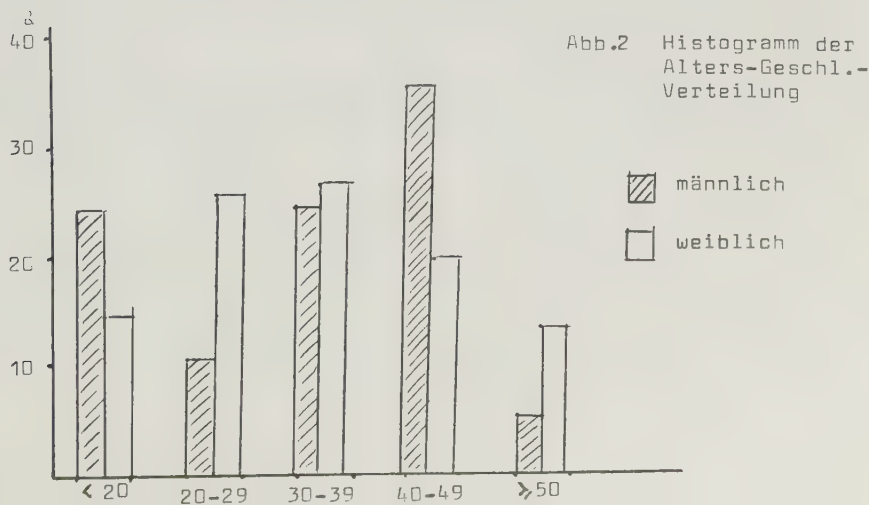
Wenn man das Durchschnittsalter nach dem Geschlecht aufschlüsselt, ergibt sich bei unserer Patientengruppe kaum ein Unterschied: das Durchschnittsalter der Frauen betrug 35,4 Jahre, das der Männer 33,6.

Die Altersverteilung hingegen zeigte einige Besonderheiten; dies sei kurz aufgelistet:

| Alter   | Anzahl (m.) | Anzahl (w.) | %(m.) | %(w.) |
|---------|-------------|-------------|-------|-------|
| < 20    | 9           | 12          | 24,3  | 14,6  |
| 20 - 29 | 4           | 21          | 10,8  | 25,7  |
| 30 - 39 | 9           | 22          | 24,3  | 26,8  |
| 40 - 49 | 13          | 16          | 35,2  | 19,5  |
| > 50    | 2           | 11          | 5,4   | 13,4  |

Tab.5 Altersverteilung der Patienten nach Geschlecht aufgeschlüsselt

Graphisch stellt sich das so dar:



Bei den Altersbereichen 20 - 29 Jahre und  $\geq$  50 Jahre stellt sich bei der Interpretation der Werte bei den Männern das Problem der kleinen Zahl - eine relevante Beurteilung dürfte wohl bei dieser Größenordnung (2 und 4 Fälle) kaum möglich sein. So bleiben als einzige Auffälligkeiten, daß der Anteil der Männer im Vergleich zu den Frauen in der Gruppe  $<20$  erhöht und in der Gruppe 40 - 49 fast ums Doppelte vermehrt ist. Besteht also für Männer dieser Altersgruppen ein erhöhtes Risiko, im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen, wegen einer MS in eine Universitätsklinik eingewiesen zu werden? Die Literatur gibt dafür keine Anhaltspunkte: nach dem Statistischen Bundesamt (1978) verhält es sich bei den MS-Kranken in der Bundesrepublik sogar eher umgekehrt (zit. nach S. POSER, 1980). So wollen wir die von uns gefundenen Daten festhalten, uns aber eine weitergehende Bewertung versagen.

Eine Aufschlüsselung der Altersverteilung nach Diagnose-Gruppen haben wir nicht vorgenommen angesichts der zu erwartenden geringen Fallzahlen in den Unterteilungen "wahrscheinlich" und "möglich".

## 2. Das Erkrankungsalter und die Erkrankungsdauer

Große Bedeutung wird dem Erkrankungsalter beigemessen; es gibt Beziehungen zwischen ihm und der Prognose und dem Verlauf der MS. Unser Gesamtkollektiv sei diesbezüglich in einer Übersicht vorgestellt:

| EA        | Anz.(m.) | Anz.(w.) | Anz.tot. | %(m.) | %(w.) | %tot. |
|-----------|----------|----------|----------|-------|-------|-------|
| $<20$     | 6        | 10       | 16       | 16,2  | 12,2  | 13,3  |
| 20-29     | 15       | 36       | 51       | 40,5  | 43,9  | 43,0  |
| 30-39     | 10       | 23       | 33       | 27,0  | 28,1  | 27,8  |
| 40-49     | 5        | 7        | 12       | 13,6  | 8,5   | 10,0  |
| $\geq 50$ | 1        | 6        | 7        | 2,7   | 7,3   | 5,9   |

Tab. 6 Alters- und Geschlechtsverteilung des Erkrankungsalters beim Gesamtkollektiv (n=119)

Im Durchschnitt betrug das Erkrankungsalter 29,1 Jahre; 11 Jahre alt war der jüngste Patient, 68 der älteste. Zum Vergleich sei eine von KURTZKE (1970) zusammengestellte Literaturübersicht wiedergegeben:

Percentage frequency distributions for age at onset in multiple sclerosis.

| Study                          | Age |       |       |       |       |       |       |      | N    |
|--------------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
|                                | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70 < |      |
| Bramwell (1917)                | 1.0 | 13.5  | 51.5  | 22.5  | 9.0   | 2.5   | 0     | 0    | 200  |
| Bonduelle and Albaranes (1961) | 0.7 | 9.7   | 45.5  | 24.1  | 15.2  | 4.8   | 0     | 0    | 145  |
| Jelliffe (1904)                | 8.6 | 7.6   | 20.0  | 25.7  | 19.1  | 18.1  | 1.0   | 0    | 105  |
| R. Müller (1949)               | 0.4 | 21.7  | 46.2  | 23.9  | 7.2   | 0.7   | 0     | 0    | 793  |
| Ivers and Goldstein (1963)     | 0   | 11.8  | 36.8  | 24.3  | 10.4  | 0.7   |       |      | 144  |
| Hyllested (1956)               |     | 10.5  | 37.3  | 32.6  | 19.6  |       |       |      | 2481 |

Tab.7 Altersverteilungen beim Erkrankungsalter

Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung des Erkrankungsalters wollen wir von unserer Gesamtheit die Fälle, bei denen die Diagnose MS gesichert ist, betrachten. Es könnte nämlich sein, daß in den beiden anderen Gruppen die Verteilung so MS-unspezifisch ist, daß sie ein mögliches Ergebnis total verwischt.

| EA    | Anz.(m.) | Anz.(w.) | Anz.tot. | %(m.) | %(w.) | %tot. |
|-------|----------|----------|----------|-------|-------|-------|
| <20   | 4        | 5        | 9        | 16    | 10    | 12,0  |
| 20-29 | 11       | 22       | 33       | 44    | 44    | 44,0  |
| 30-39 | 6        | 16       | 22       | 24    | 32    | 29,3  |
| 40-49 | 3        | 5        | 8        | 12    | 10    | 10,7  |
| ≥50   | 0        | 3        | 3        | 0     | 6     | 4,0   |

Tab.8 Alters- und Geschlechtsverteilung des Erkrankungsalters bei gesicherter MS (n=75)

73,3% aller sicheren MS-Patienten, also beinahe 3/4 von ihnen, sind im Alter zwischen 20 und 39 Jahren erkrankt. Dies deckt sich im wesentlichen mit früheren Beobachtungen.

Es wurde das Durchschnittsalter der einzelnen Altersgruppen errechnet, nach Geschlechtern aufgeteilt:

| EA    | $\bar{x}$ weibl. | $\bar{x}$ männl. |
|-------|------------------|------------------|
| <20   | 15,5             | 14               |
| 20-29 | 25,1             | 24,5             |
| 30-39 | 33,8             | 31,8             |
| 40-49 | 41,8             | 42,6             |
| ≥ 50  | 56,7             | -                |

Tab.9 Durchschnittsalter bei dem Erkrankungsbeginn nach Altersgruppen (n=75)

Die Durchschnittsangaben verstehen sich in Lebensjahren. Wenn man diese gegen die prozentuale Verteilung der Altersgruppen aufzeichnet, zeigt sich folgendes Bild:

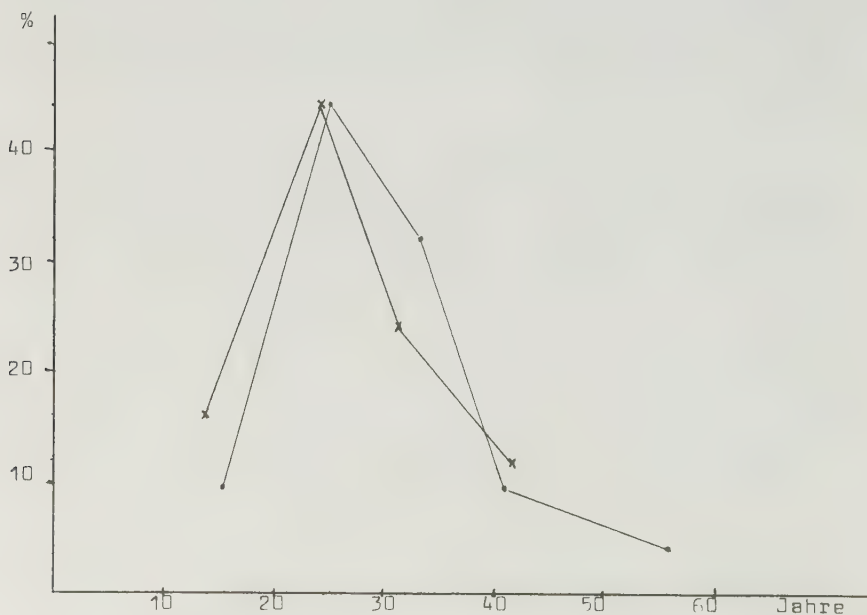


Abb.3 Graphik zur Verteilung des Erkrankungsalters auf die Geschlechter

Sowohl der Patient mit dem frühesten als auch der mit dem spätesten Erkrankungsalter entstammt der weiblichen Gruppe (11 und 61 Jahre).

In der Kurve zeigt sich deutlich, daß bei beiden Geschlechtern in unserer untersuchten Gruppe die höchste Inzidenzrate in der dritten Lebensdekade liegt. Sie fällt in der vierten Dekade bei den Männern steil nach unten; bei den Frauen ist dies weniger ausgeprägt. Ob das nun auf einen bei Frauen eher später beginnenden Krankheitsverlauf hinweist, kann aus den vorliegenden Zahlen kaum beantwortet werden. Das mag der Fall sein wegen der bereits in Abschnitt III.1. besprochenen besonderen Altersverteilung, vielleicht auch besteht ein Zusammenhang mit der doch relativ kleinen Gruppe von Männern (n=25), die hier berücksichtigt worden sind. So wird man dem Zufall eine gewisse Rolle zusprechen müssen. MCALPINE (1972) hat ebenfalls das Erkrankungsalter nach Geschlecht aufgeschlüsselt untersucht und gelangte zu folgendem Ergebnis:

*Age of onset and sex distribution in 241 cases of multiple sclerosis*

A. MALES

| Age          | 15-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50> | Totals |     |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-----|--------|-----|
|              |       |       |       |       |     | No.    | %   |
| Unrestricted | 3     | 9     | 8     | 3     | —   | 23     | 25  |
| Disabled     | —     | 8     | 16    | 2     | 1   | 27     | 29  |
| Dead         | 4     | 10    | 16    | 11    | 1   | 42     | 46  |
| Total        | 7     | 27    | 40    | 16    | 2   | 92     | 100 |

B. FEMALES

| Age          | 15-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50> | Totals |      |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-----|--------|------|
|              |       |       |       |       |     | No.    | %    |
| Unrestricted | 9     | 15    | 25    | 5     | 1   | 55     | 37   |
| Disabled     | 5     | 17    | 21    | 8     | 2   | 53     | 35.5 |
| Dead         | 3     | 15    | 13    | 10    | —   | 41     | 27.5 |
| Total        | 17    | 47    | 59    | 23    | 3   | 149    | 100  |

Tab.10 Erkrankungsalter nach MCALPINE 6(1972)

Die höchste Inzidenzrate lag in der vierten Lebensdekade, nämlich bei 44%; ein Unterschied zwischen Frauen und Männern bestand nicht.

In den Diagnosegruppen "wahrscheinlich" und "möglich" (zusammen n=44) lag das Erkrankungsalter zu beinahe 66% im Bereich 20 - 39 Jahre, wobei sich bei den Geschlechtern keine Unterschiede ergaben. In den Gruppen unter 20 und über 40 Jahre waren die Fallzahlen so gering, daß darüber keinerlei Aussagen gemacht werden können. Auf eine nähere Auflistung sei deshalb verzichtet.

Wir wollen nun ähnlich bei der Beschreibung der Erkrankungsdauer verfahren und geben zunächst wieder eine Aufstellung über die gesamten Patienten:

| ED    | Anz.(m.) | Anz.(w.) | Anz.tot. | %(m.) | %(w.) | %tot. |
|-------|----------|----------|----------|-------|-------|-------|
| < 5   | 23       | 40       | 63       | 62,2  | 48,8  | 52,9  |
| 5- 9  | 9        | 26       | 35       | 24,3  | 31,7  | 29,4  |
| 10-14 | 4        | 8        | 12       | 10,8  | 9,7   | 10,1  |
| 15-19 | 0        | 5        | 5        | 0,0   | 6,1   | 4,2   |
| > 20  | 1        | 3        | 4        | 2,7   | 3,7   | 3,4   |

Tab.11 Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankungsdauer beim Gesamtkollektiv (n=119)

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 5,1 Jahre, die längste davon 36 Jahre. Es sind zahlreiche Patienten erfaßt, deren Erkrankungsdauer unter einem Jahr liegt; lag sie unter sechs Monaten wurde die Erkrankungsdauer 0 Jahre angegeben. Wenn wir diese Nullfälle, die in den allermeisten Fällen den Diagnose-Gruppen "wahrscheinlich" oder "möglich" zugeordnet wurden, aus der Durchschnittsberechnung herausnehmen, so beträgt die Erkrankungsdauer im Schnitt 6,9 Jahre. Dieses Ergebnis veranlaßt uns, sich abermals nur die "sicheren" Diagnosen herauszugreifen. Es sei zuvor jedoch darauf hingewiesen, daß mit Erkrankungsdauer der Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Durchführung der von uns betrachteten Liquorpunktate gemeint ist, nicht also die Überlebenszeit ("duration to death").

| ED    | Anz.(m.) | Anz.(w.) | Anz.tot. | %(m.) | %(w.) | %tot. |
|-------|----------|----------|----------|-------|-------|-------|
| < 5   | 12       | 12       | 24       | 48    | 24    | 32,0  |
| 5- 9  | 9        | 24       | 33       | 36    | 48    | 44,0  |
| 10-14 | 4        | 7        | 11       | 16    | 14    | 14,7  |
| 15-19 | 0        | 5        | 5        | 0     | 10    | 6,7   |
| ≥ 20  | 0        | 2        | 2        | 0     | 4     | 2,6   |

Tab.12 Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankungsdauer bei gesicherter MS (n=75)

76% aller MS-Patienten leiden in unserer Gruppe bis zu neun Jahre lang an ihrer Erkrankung. Der größere Teil davon bereits länger als fünf Jahre.

Zur Veranschaulichung seien die Geschlechtsunterschiede wiederum graphisch dargestellt:

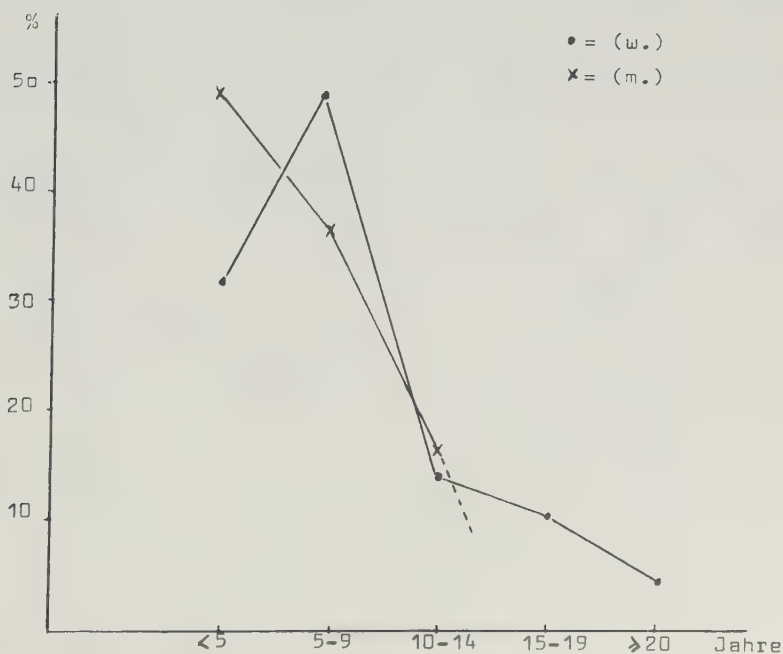


Abb.4: Graphik zur Verteilung der Erkrankungsdauer auf die Geschlechter

Es zeigt sich, daß bei Männern das Häufigkeitsmaximum der Erkrankungsdauer im Bereich unter 5 Jahre liegt, während es bei den Frauen sich zwischen 5 und 9 Jahren befindet. Wir beobachten ferner keinen einzigen Mann, der 15 Jahre oder länger krank ist; in unserer Kurve haben wir nur eine mögliche Richtung gestrichelt angedeutet. Ob sich aus diesen Ergebnissen weitergehende Schlüsse ziehen lassen, muß offenbleiben. Man könnte annehmen, daß Frauen mit MS quod vitam eine bessere Prognose besitzen als Männer. Nach IPSEN (1950) überlebten in seiner Studie Frauen die Krankheit um 20 Jahre, Männer hingegen nur um 14. H.R.MÜLLER (1961) beobachtete bei Frauen durchschnittlich eine Überlebenszeit von 14, bei Männern von 12 Jahren. Mit unseren Ergebnissen wäre dies in Einklang zu bringen; so wollen wir das als Trend, für den wir einen gewissen Anhaltspunkt gefunden haben, festhalten.

### 3. Pleozytose bei der Multiplen Sklerose

Eine Erhöhung der Anzahl der mononukleären Zellen im Liquor galt schon bald nach der Einführung der Liquordiagnostik als sicheres Zeichen eines entzündlichen Vorganges. Auch bei der MS wird mit wechselnder Regelmäßigkeit eine mäßiggradige Pleozytose beobachtet, jedoch kann man nicht sagen, dies sei ausgesprochen pathognomonisch für diese Krankheit. Als mäßige Pleozytose wird allgemein das Auftreten von 15/3 bis 150/3 Zellen in der Rückenmarksflüssigkeit angesehen. Manche Autoren setzen den Beginn der Pleozytose schon bei 12/3 Zellen fest; wir haben uns hier für die erstere Definition entschieden. Eine hochgradige Pleozytose, also das Vorhandensein von mehr als 150/3 Zellen, spricht nach TOURTELLOTTE (1970) in starkem Maß gegen eine MS.

Die Pleozytose ist sicherlich eher ein diagnostischer Nebebefund bei der MS; ihre Bedeutung gewinnt sie meist erst im Zusammenhang mit anderen klinisch und technisch erhobenen Befunden. Dies soll im folgenden untersucht werden.

Zur Vorgehensweise sei einiges angemerkt: Für die Betrachtung der Pleozytose stand uns ein größeres Patientengut zur Verfügung als zur Differentialzytologie; d. h. nur bei einem Teil der Auszählung wurde gleichzeitig zusätzlich eine Differenzierung vorgenommen. Es erscheint uns dennoch legitim, den Vorteil der höheren Zahl zu nutzen.

So verteilen sich die 206 Patienten, bei denen eine Auszählung stattgefunden hat, folgendermaßen auf die drei Diagnosekriterien:

| Diagnose       | Anzahl | %    |
|----------------|--------|------|
| sicher         | 139    | 68,2 |
| wahrscheinlich | 49     | 23,3 |
| möglich        | 20     | 8,5  |

Tab. 13 Einteilung der Patienten nach Diagnosekriterien (n=206)

Die hohe Anzahl von sicheren MS-Fällen erlaubt es, sich auf sie im wesentlichen zu beschränken. Glücklicherweise sind alle diese Fälle ausgezählt worden, so daß hier gleich die Alters- und Geschlechtsverteilung folgen kann:

| Alter | Anz.(w.) | Anz.(m.) | Anz.tot. | %(w.) | %(m.) | %tot. |
|-------|----------|----------|----------|-------|-------|-------|
| 20    | 0        | 2        | 2        | 0     | 4,7   | 1,4   |
| 20-29 | 16       | 8        | 24       | 16,7  | 18,6  | 17,3  |
| 30-39 | 31       | 15       | 46       | 32,3  | 34,8  | 33,1  |
| 40-49 | 31       | 10       | 41       | 32,3  | 23,3  | 29,5  |
| 50    | 18       | 8        | 26       | 18,7  | 18,6  | 18,6  |
| Total | 96       | 43       | 139      | 69,1  | 30,1  | 100   |

Tab. 14 Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit sicherer MS-Diagnose (n=139)

An dieser Verteilung fällt in erster Linie die starke Häufung der Patienten zwischen 30 und 49 Jahren auf. Das Geschlechtsverhältnis ist MS-typisch.

Von den 206 Patienten unseres Gesamtkollektivs wiesen 104 eine Pleozytose von 15/3 Zellen oder mehr auf.

| Zellzahl | n   | %    |
|----------|-----|------|
| < 15/3   | 102 | 49,5 |
| ≥ 15/3   | 104 | 50,5 |

Tab.15 Pleozytose bei 206 Patienten

Von den 104 nachgewiesenen Pleozytosen lagen die Zellzahlen in 101 Fällen (97,1%) im Bereich zwischen 15/3 und 100/3, also einer mäßigen Erhöhung. Nur drei Fälle lagen darüber.

| Zellzahl   | n   | %    |
|------------|-----|------|
| < 15/3     | 102 | 49,5 |
| 15/3-50/3  | 82  | 39,6 |
| 51/3-100/3 | 19  | 9,2  |
| > 100/3    | 3   | 1,5  |

Tab.16 Zellzahlgruppen bei 206 Patienten

Das Überwiegen des Normbildes und der leichten Pleozytose ist deutlich. In den beiden obigen Darstellungen sind alle erfaßten Zellzählungen enthalten.

Greift man sich daraus die sicheren MS-Fälle, ergibt sich ein schon deutliches Überwiegen allein der Normalbefunde:

| Zellzahl | n  | %    |
|----------|----|------|
| < 15/3   | 73 | 53,3 |
| ≥ 15/3   | 64 | 46,7 |

Tab.17 Pleozytose bei gesicherter MS (n=137)

Der Computer hat bei den gesicherten MS zwei Fälle aus uns nicht näher ersichtlichen Gründen aus der Wertung genommen. Daher beträgt n=137, statt erwartungsgemäß n=139.

Die Auftretenshäufigkeit der Pleozytose bei MS in unserer Patientengruppe wird von den in der Literatur gemachten Angaben bestätigt. FREEDMAN u. MERRIT (1950) beobachteten eine Zellzahlerhöhung bei MS in 35% der Fälle, VAHR et al. (1954) in 31%. Eine Übersicht soll diese Angaben ergänzen:

| Autor                   | Beobachtete Pleozytose<br>(in %) |
|-------------------------|----------------------------------|
| MÜLLER (1950)           | 26                               |
| MCALPINE (1955)         | 25                               |
| BISCHOFF (1964)         | 46                               |
| ARNOLD (1966)           | 47,5                             |
| CASTAIGNE et al. (1967) | 37                               |
| TOURTELLOTTE (1970)     | 34                               |

Tab.18 Literaturübersicht zur Pleozytose bei MS

Die weitere Aufschlüsselung nach Zellzahlgruppen zeigte, daß 89,9% aller sicheren MS-Fälle im Bereich von 0 bis 50/3 Zellen liegen. TOURTELLOTTE (1970) konnte 95% seiner Patienten in die Gruppe bis 45/3 Zellen einordnen.

| Zellzahl   | n  | %    |
|------------|----|------|
| 15/3       | 73 | 53,3 |
| 15/3-50/3  | 50 | 36,5 |
| 51/3-100/3 | 12 | 8,7  |
| 100/3      | 2  | 1,5  |

Tab.19 Zellzahlgruppen bei gesicherter MS (n=137)

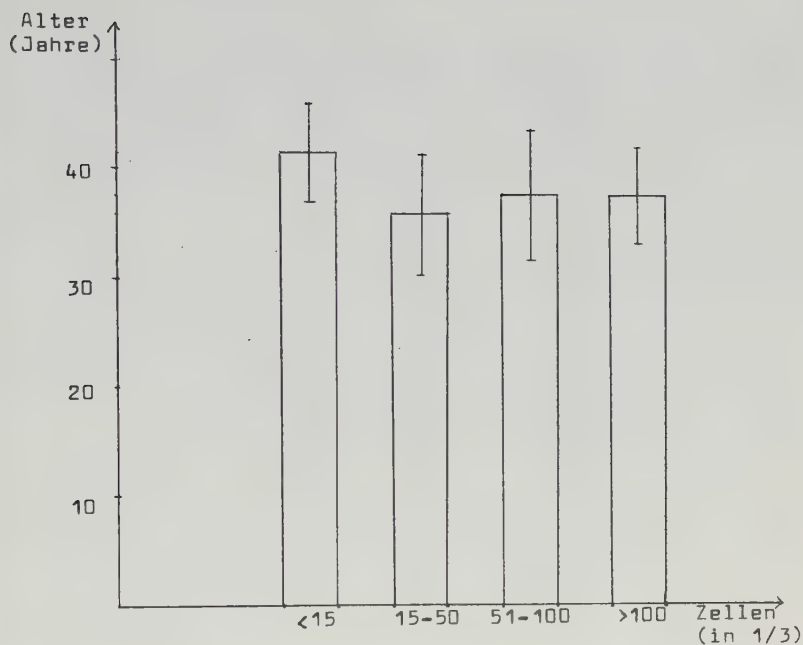
Daß in der vorliegenden Studie die Pleozytosehäufigkeit im Vergleich zur Literatur eher im oberen Bereich angesiedelt ist, erklärt sich aus der Tatsache, daß die Patienten meist im Schub punktiert worden sind. Dies hat eine durchschnitt-

lich höhere Zellzahl im Liquor zur Folge, wie bereits ABB und SCHALTENBRAND 1956 gezeigt haben. In der Remission hingegen liegt die Zellzahl niedriger. Diese Befunde werden durch TOURTELLOTTE (1963), RIEDER, WÜTHRICH u. RITZEL (1968), SCHULLER (1973) und OLSSON u. LINK (1973) gestützt. Tourtelotte fand beispielsweise eine Pleozytose bei 60% aller Patienten im Schub, jedoch nur bei 29% in der Remission. Generell wird dies dahingehend interpretiert, daß die Größe der Liquorzellzahl einen guten Parameter für die Aktivität der MS einerseits und für die Schwere des Krankheitsverlaufes andererseits darstellt.

Im folgenden werden nun einige Daten auf die Zellzahlgruppen hin aufgeschlüsselt; wir beschränken uns hierbei auf die Fälle mit einer gesicherten MS.

War eine Pleozytose von 15/3 oder mehr Zellen vorhanden, so lag das Durchschnittsalter der untersuchten Patientengruppe bei knapp über 36 Jahren; beim Normbefund betrug es 41,4 Jahre. Die Abbildung 5 zeigt die gesamte Verteilung, wie sie vom Computer errechnet worden ist, in Form eines Histogramms. Auch wenn das Ergebnis statistisch nicht als signifikant gewertet werden kann, so kann man dennoch die Vermutung aussprechen, daß mit höherem Lebensalter eine Pleozytose weniger oft auftritt oder nicht so ausgeprägt ist. Aufgrund der geringen Fallzahl (n=2) dürften die Angaben im Bereich über 100/3 Zellen wohl nicht zu verwerten sein.

Die Abbildung 6 zeigt, daß mit zunehmender Zellzahl, die im Liquor festgestellt worden ist, die Dauer der Erkrankung bis zur Lumbalpunktion im Schnitt abnimmt. Unter anderen haben diesen Zusammenhang festgestellt SCHULLER (1973) und OLSSON u. LINK (1976). Bei Schuller ist die Zellzahl bei einer Erkrankungsdauer von unter fünf Jahren durchschnittlich doppelt so hoch wie bei einer Erkrankungsdauer, die darüber liegt. Olsson und Link berichten über eine Abnahme der Pleozytose bei einem späten Erkrankungsbeginn und bei älteren Patienten.

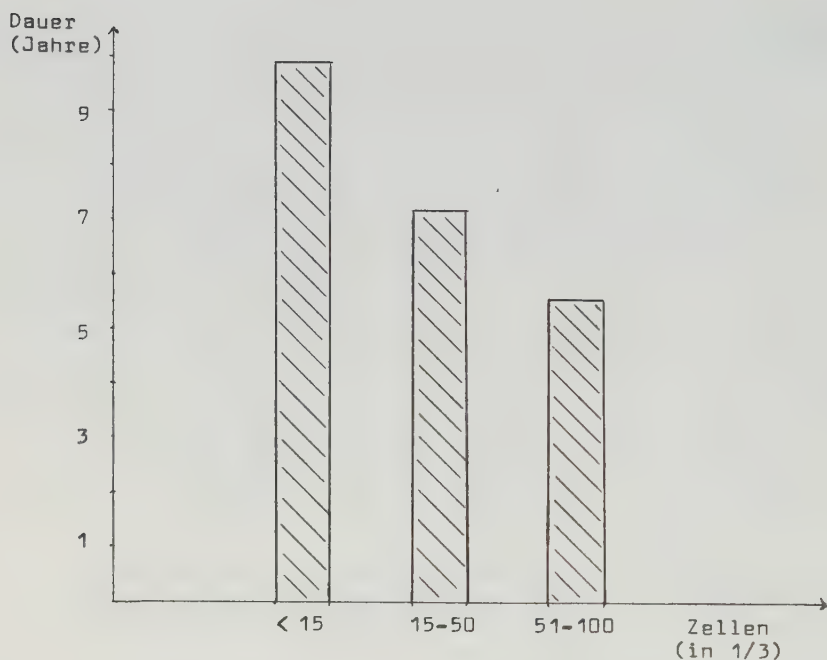


| Zellzahl | <15  | 15-50 | 51-100 | >100 | $\Sigma$ |
|----------|------|-------|--------|------|----------|
| mean     | 41,4 | 35,8  | 37,6   | 37,5 | 38,9     |
| S.D.     | 9,13 | 11,23 | 13,31  | 9,1  | 10,57    |
| Maximum  | 61   | 68    | 67     | 44   | -        |
| Minimum  | 20   | 15    | 15     | 31   | -        |
| Fallzahl | 73   | 50    | 12     | 2    | 137      |

Abb. 5 Histogramm: Alter und Zellzahl bei sicherer MS (n=137)

mean = Mittelwert

S.D. = Standardabweichung



| Zellzahl              |         | <15  | 15-50 | 51-100 | >100 | $\Sigma$ |
|-----------------------|---------|------|-------|--------|------|----------|
| D<br>A<br>U<br>E<br>R | mean    | 9,9  | 7,1   | 5,6    | 9,5  | 8,5      |
|                       | S.D.    | 6,85 | 6,60  | 5,07   | 0,71 | 6,73     |
|                       | Maximum | 35   | 36    | 19     | 10   | -        |
|                       | Minimum | 0    | 0     | 0      | 9    | -        |
| Fallzahl              |         | 73   | 50    | 12     | 2    | 137      |

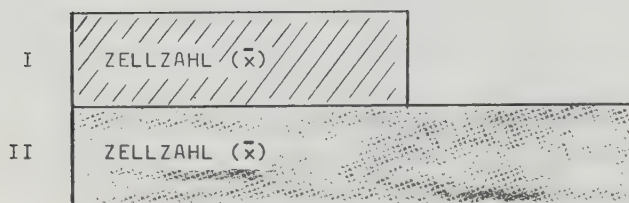
Abb. 6 Histogramm: Erkrankungsdauer und Zellzahl  
(Bereich > 100 wurde graphisch nicht dargestellt, da n=2)

Unsere Daten zeigen, daß die Durchschnittserkrankungsdauer bei einer leichten Pleozytose (15/3 bis 50/3 Zellen) bereits um beinahe drei Jahre, bei einer mittleren Pleozytose um fast fünf Jahre niedriger liegt als beim Normalbefund.

Dieser Trend findet eine gewisse Bestätigung, wenn man den ersten Schub einer Multiplen Sklerose gesondert betrachtet. Es ist nötig, diesen zunächst zu definieren: wir haben darunter alle jene Fälle verstanden, bei denen (1) die Diagnose MS als sicher oder wahrscheinlich eingestuft wurde und (2) die Erkrankungsdauer unter einem halben Jahr lag (für den Computer also = 0 verschlüsselt worden war). Ein wenig haben wir uns dabei auch von der Beurteilung der Krankenakte leiten lassen: eine Bemerkung, wie etwa "Dringender Verdacht auf 1. Schub einer MS", ist als positives Zeichen in dieser Hinsicht gewertet worden.

Bei 21 Patienten unserer Gruppe lag vermutlich ein erster Schub vor; sie wurden verglichen mit allen anderen Patienten, bei denen eine Zellzählung im Liquor vorgenommen wurde. Abbildung 7 zeigt das Ergebnis; leider hat sich wegen der zu unterschiedlichen Fallzahlen keine statistische Signifikanz ergeben können, dennoch ist das Resultat deutlich. Um etwa 9/3 Zellen ist die Pleozytose im ersten Schub ausgeprägter als im späteren Krankheitsverlauf. Es sei darauf hingewiesen, daß dies nicht für den individuellen Fall gilt oder gelten muß, sondern nur einen generellen Trend aufzeigt. Ferner muß einschränkend gesagt werden, daß nur Verlaufsbeobachtungen an den gleichen Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg signifikante Auskunft zur Frage des Pleozytoseausmaßes im ersten Schub geben könnten.

Über das Verhalten der Zellzahl zu Beginn einer MS liegt zahlreiche Literatur vor, jedoch wird darin der Krankheitsbeginn meist weiter gefaßt als nur das Auftreten des ersten Schubs.



I = MS (sicher, wahrscheinlich  
oder möglich)

II = MS im ersten Schub

| Zellzahl | I     | II    | $\Sigma$ |
|----------|-------|-------|----------|
| mean     | 21,9  | 30,6  | 22,8     |
| S.D.     | 29,35 | 23,88 | 28,91    |
| Maximum  | 295   | 81    | -        |
| Minimum  | 0     | 3     | -        |
| Fallzahl | 185   | 21    | 206      |

Die Zellzahlen verstehen sich in 1/3.

Abb. 7 Balkendiagramm: Zellzahl im ersten  
Schub einer MS

Werden die Durchschnitte der prozentualen Anteile der Lympho- und Monozyten am Gesamtzellbild den Zellzahlgruppen zugeordnet, sieht man in der Übersicht folgendes Bild:

| Zellzahl   | Lymphozyten ( $\bar{x}$ ) | Monozyten ( $\bar{x}$ ) |
|------------|---------------------------|-------------------------|
| 15/3       | 54,4                      | 11,6                    |
| 15/3-50/3  | 75,4                      | 16,7                    |
| 51/3-100/3 | 82,3                      | 9,8                     |

Tab.20 Lymphozyten und Monozyten (in  $\bar{x}$ )  
geordnet nach Zellzahlgruppen (n=75)

Aus dem deutlich minderen Auftreten von Lymphozyten und Monozyten im Zellbild bei einer Normzellzahl kann auf das relativ vermehrte Auftreten von anderen, eher untypischen Zellformen geschlossen werden. Dies muß nichts Pathologisches bedeuten, nur scheinen bei kleinen Zellzahlen die Auswirkungen der beschriebenen Zellgewinnungsvorgänge sich stärker zu manifestieren; so werden scheinbar vermehrt Reizformen und Atypische klassifiziert, die in unsere Untersuchung aus noch zu erwähnenden Gründen keinen Eingang gefunden haben.

Bei der Durchführung einer Regressionsanalyse, bei der die Zellzahl mit den Lympho- und Monozyten korreliert werden sollte, ergab sich für die ersteren  $r = 0,1592$ , für die zweiten  $r = - 0,0642$ ; also keinerlei linearer Zusammenhang.

Im Geschlechtervergleich ist die Pleozytose bei den Frauen etwas ausgeprägter als bei den Männern:

| Geschlecht | Zellzahl (in 1/3) |
|------------|-------------------|
| weibl.     | 22,9              |
| männl.     | 20,4              |

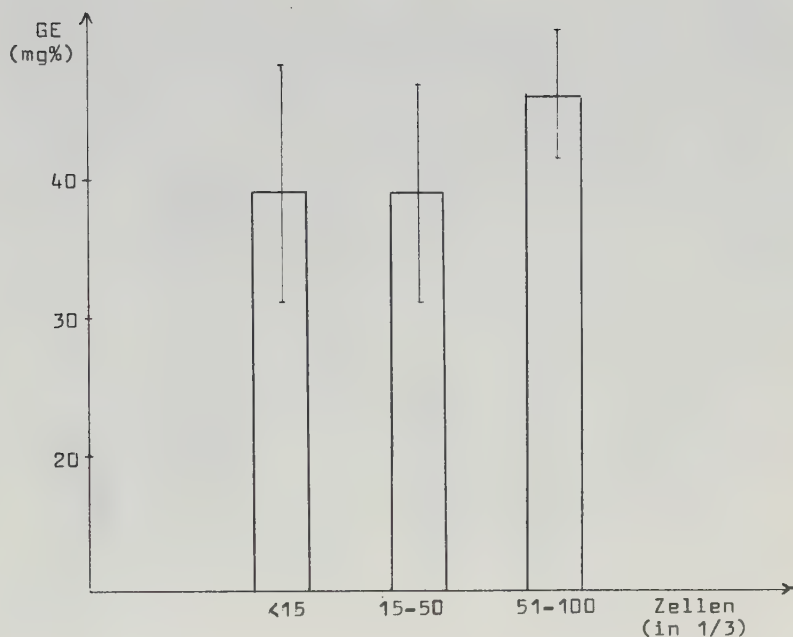
Tab.21 Durchschnittl. Zellzahl  
nach Geschlecht aufgeteilt (n=139)

SCHMIDT u. NEUMANN (1980) berichten ebenfalls, daß Frauen im Schnitt mit höheren Pleozytosewerten auf die MS reagieren als Männer. SCHULLER (1973) hat einen solchen Unterschied in der frühen Phase (nach seiner Definition in den ersten fünf Jahren) einer MS feststellen können. CASTAIGNE et al. (1972) hingegen sehen eine Pleozytose häufiger bei Männern (64,4%) als bei Frauen (49,6%); dies bezieht sich allerdings ausschließlich auf die Häufigkeit des Vorkommens.

In der Abbildung 8 werden die durchschnittlichen Werte des Liquorgesamteiweißes nach unseren Zellzahlgruppen einsortiert, und es zeigt sich, daß diese mit zunehmender Pleozytose ebenfalls ansteigen, gerade im mittleren Bereich von 51/3 bis 100/3 Zellen. Da gerade hier jedoch die Fallzahl eher klein ist (n=12), wurde vice versa die durchschnittliche Zellzahl für einzelne Wertegruppen des Gesamteiweißes errechnet. Abbildung 9 stellt das Ergebnis dar. Die durchschnittliche Pleozytose von beinahe 37/3 Zellen in den Gruppen GE = 40mg% - 49mg% und 50mg% - 59mg% ist circa ums Doppelte höher als in den übrigen Gruppen, auch in derjenigen mit mehr als 60mg%.

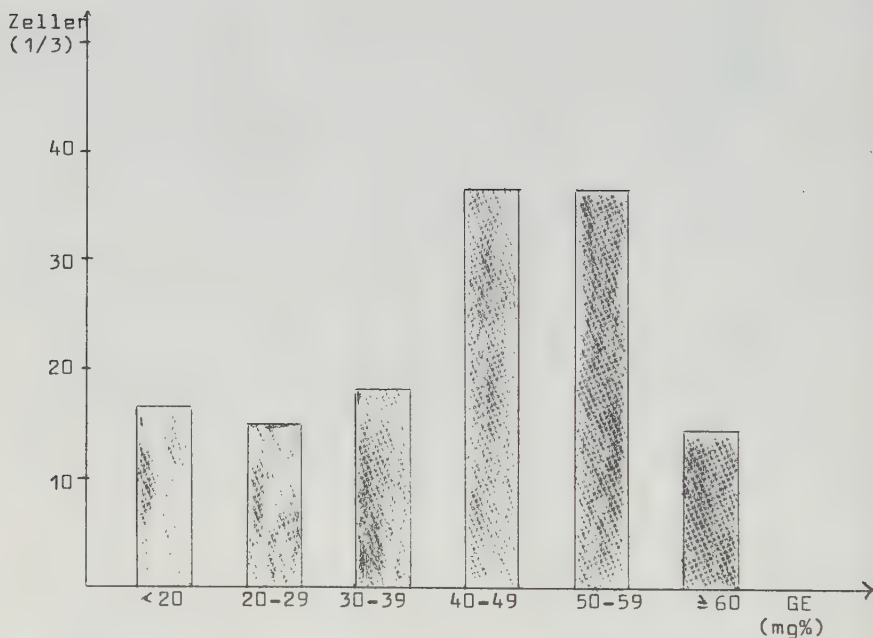
CASTAIGNE et al. (1972) schreiben, daß ein Zellzahlanstieg im allgemeinen von einem des Gesamteiweißes begleitet wird. EICKHOFF et al. (1977) hat in seinen MS-Fällen eine Pleozytose bei 51% beobachtet, ein erhöhtes GE in 40,8%. Daher ist es nur logisch, daß beide Befunde häufig gemeinsam gefunden werden. In der Frühphase der MS registrierte SCHULLER (1973) ein Ansteigen des Liquor-GE bei einer gleichzeitigen Zellerhöhung. OLSSON, LINK u. MÜLLER berichten, daß das Gesamtprotein "was more often increased in the severely disabled patients", ein Ergebnis, das sich mit dem der Zellzahl deckt.

Gemeinsame ursächliche Zusammenhänge lassen sich allein aus diesen Zahlen nicht erhalten.



| Zellzahl |         | <15   | 15-50 | 51-100 | $\Sigma$ |
|----------|---------|-------|-------|--------|----------|
| G<br>E   | mean    | 39,5  | 39,3  | 46,1   | 39,7     |
|          | S.D.    | 18,86 | 16,13 | 10,09  | 17,18    |
|          | Maximum | 93    | 96    | 63     | -        |
|          | Minimum | 14    | 14    | 31     | -        |
| Fallzahl |         | 73    | 15    | 12     | 135      |

Abb. 8 Histogramm: Zellzahl und Liquorgesamt-Eiweiß  
(Bereich >100 nicht berücksichtigt)



$p = 0,0353$

| GE                         |         | <20   | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | ≥60   |
|----------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Z<br>E<br>L<br>L<br>E<br>R | mean    | 16,8  | 15,1  | 18,3  | 36,9  | 36,8  | 16,5  |
|                            | S.D.    | 13,55 | 14,4  | 16,55 | 58,7  | 29,93 | 16,46 |
|                            | Maximum | 39    | 42    | 66    | 295   | 84    | 73    |
|                            | Minimum | 0     | 0     | 0     | 2     | 3     | 0     |
| Fallzahl                   |         | 9     | 24    | 51    | 25    | 11    | 17    |

Abb. 9 Histogramm: Liquorgesamteiweiß und Zellzahl

Die Einordnung der Elektrophorese-Werte in das Zellzahl-Schema ergibt keine Auffälligkeiten für das Liquor-  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$ -Globulin und das Beta-Globulin. Das Prä-Albumin zeigt mit zunehmender Zellzahl eine ansteigende Tendenz.

Werden die Liquor-Albumine und Gammaglobuline auf absolute Werte (in mg/dl) umgerechnet und in eine Kurve übertragen, erhalten wir folgendes Ergebnis:

| Zellzahl   | L-Alb. (in mg/dl)<br>( $\bar{x}$ ) | L-y-G (in mg/dl)<br>( $\bar{x}$ ) |
|------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| <15/3      | 23,3                               | 5,9                               |
| 15/3-50/3  | 21,5                               | 7,0                               |
| 50/3-100/3 | 23,6                               | 12,0                              |

Tab.22 Zellzahlgruppen und mittlere Albumin- und Gammaglobulinwerte (n=136)

Die oberste Gruppe (mehr als 100/3 Zellen) wurde mangels genügender Fallzahl (n=2) nicht berücksichtigt.

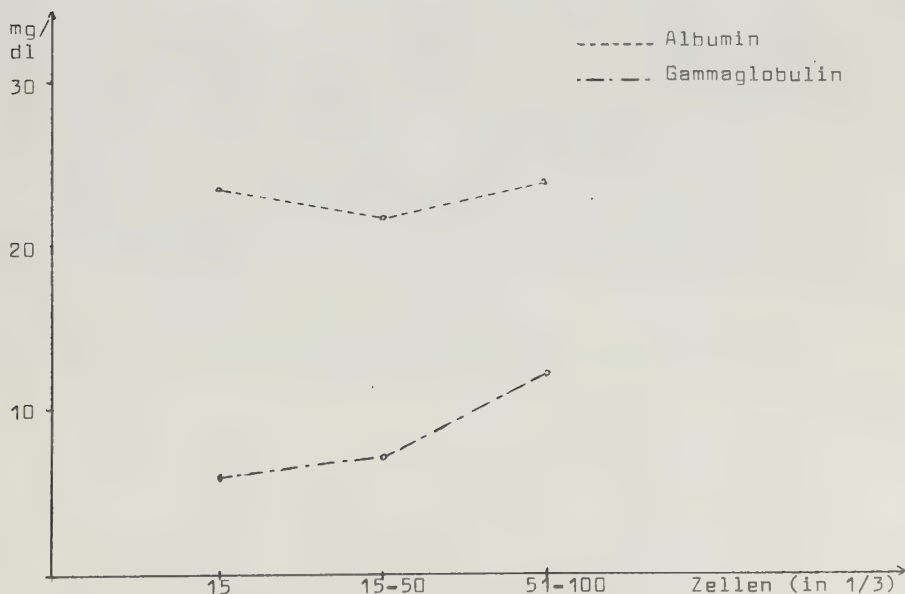


Abb. 10 Zellzahlen und Liquoralbumin und y-Globulinwerte

Während das Albumin mit steigender Zellzahl eher gleichbleibt oder sich nur ganz schwach erhöht, zeigt das Gamma-Globulin eine deutliche Anhebung um das Doppelte. Das in der Kurve nicht berücksichtigte Gesamteiweiß zeigt nur im Bereich der mittleren Pleozytose (51/3 bis 100/3 Zellen) eine mäßige Erhöhung, die im vorliegenden Fall nicht signifikant ist.

CASTAIGNE et al. (1972) haben für 166 Fälle ein ebensolches Diagramm erstellt, dabei ist noch das Gesamteiweiß mit einbezogen. Trotzdem die Zellgruppierung anders vorgenommen wurde, sieht man wiederum einen Gammaglobulin-Anstieg auf das Zweifache und ein beinahe gleichbleibendes Albumin:

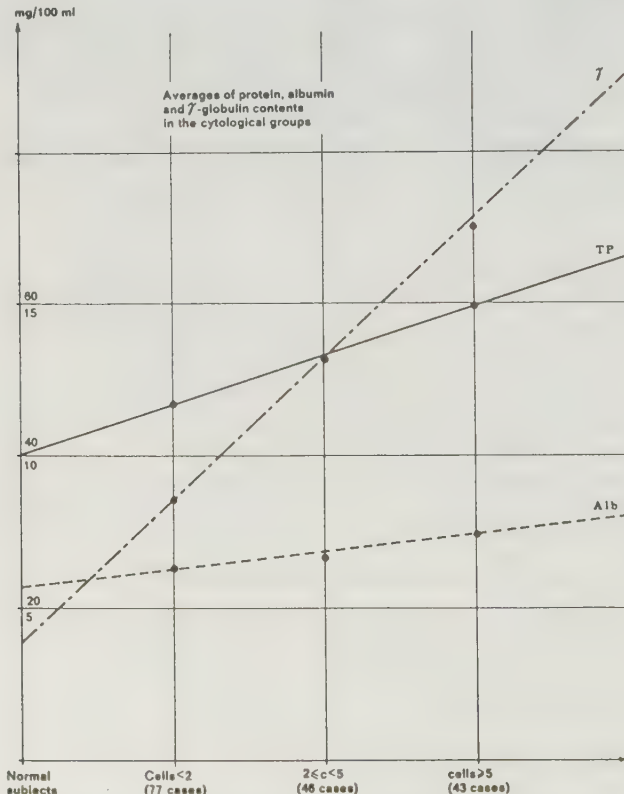
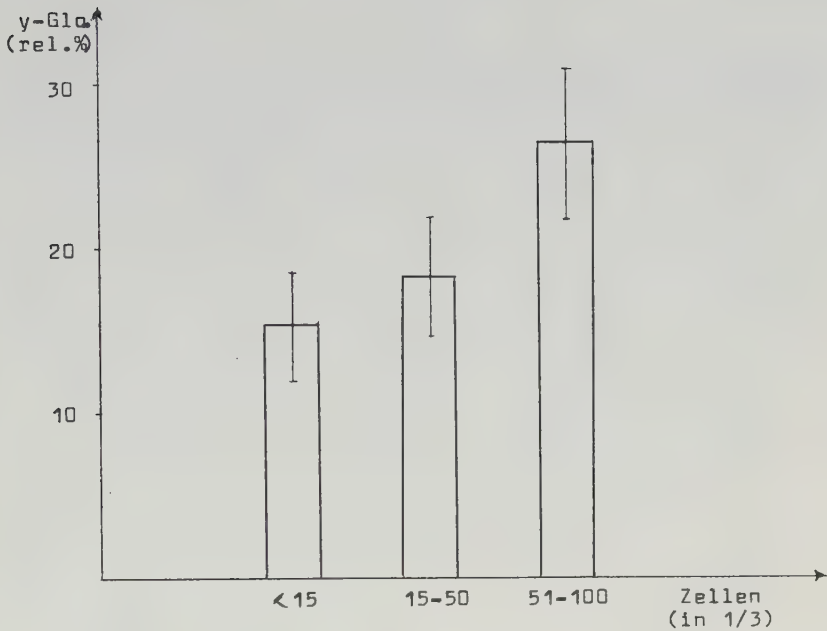
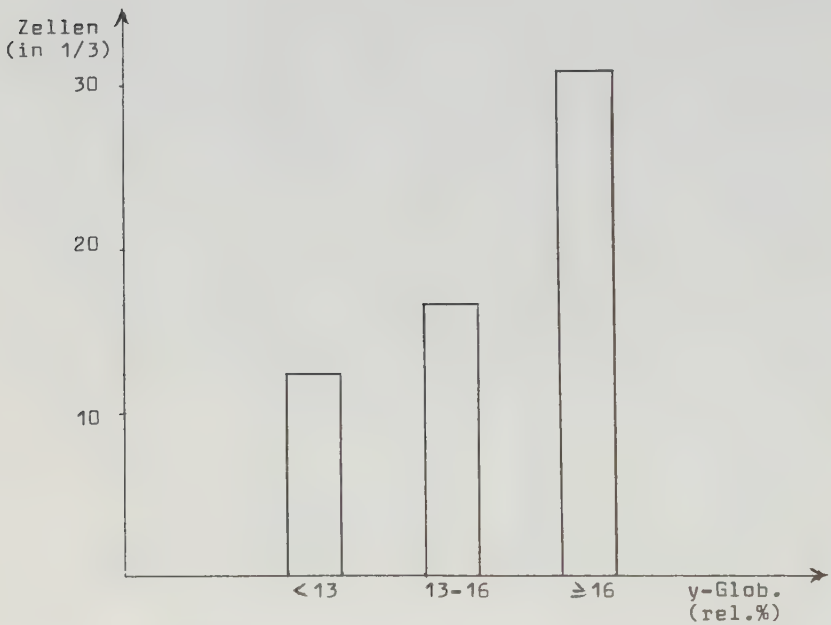


Abb. 11 Liquorproteine und Zellzahl (nach CASTAIGNE, 1972)



| Zellzahl |         | <15  | 15-50 | 51-100 | >100 | $\Sigma$ |
|----------|---------|------|-------|--------|------|----------|
| y-Glob.  | mean    | 15,2 | 18,4  | 26,2   | 25,8 | 17,5     |
|          | S.D.    | 6,33 | 6,96  | 8,94   | 0,78 | 7,47     |
|          | Maximum | 33,3 | 35,2  | 43,4   | 26,4 | -        |
|          | Minimum | 2,8  | 5,6   | 14,9   | 25,3 | -        |
| Fallzahl |         | 73   | 49    | 12     | 2    | 136      |

Abb. 12 Histogramm: Gammaglobulin im Liquor und Zellzahl



p = 0,0051

| y-Glob.          |         | < 13  | 13-16 | ≥ 16  | Σ     |
|------------------|---------|-------|-------|-------|-------|
| Z<br>E<br>L<br>L | mean    | 12,3  | 16,5  | 30,7  | 22,0  |
|                  | S.D.    | 11,01 | 15,02 | 40,64 | 30,64 |
|                  | Maximum | 42    | 52    | 295   | -     |
|                  | Minimum | 0     | 0     | 0     | -     |
| Fallzahl         |         | 41    | 30    | 65    | 136   |

Abb. 13 Histogramm: Zellzahl und  
Gammaglobulin im Liquor

Abbildungen 12 und 13 zeigen nochmals im einzelnen die Beziehungen zwischen erhöhten Zellzahlen und erhöhtem Gamma-Globulin im Liquor. Bei einer deutlichen  $\gamma$ -Globulin-Anhebung über 16rel.% des GE ist auch die durchschnittliche Zellzahl um etwa 18/3 Zellen angestiegen, also um das zweieinhalbfache. Eine lineare Korrelation wurde jedoch nicht gefunden. D.h., daß keine direkte individuelle Verbindung zwischen diesen beiden Parametern besteht, aber die Häufigkeit eines gemeinsamen Auftretens mit steigendem Wert zunimmt.

Leider wurde nur bei sehr wenigen Patienten der Jahre 1977-1982, die in diese Untersuchung einbezogen sind, eine Bestimmung des IgG's im Liquor durchgeführt. Obwohl sich dies im Jahr 1983 durch die Einführung des REIBER-Schemas geändert hat, ist bei gesicherter MS nur bei 38 Patienten eine solche Untersuchung gemacht worden. Die folgende Übersicht kann daher höchstens eine grobe Orientierung bilden:

| Zellzahl   | IgG (in mg/dl) | n  |
|------------|----------------|----|
| 15/3       | 8,8            | 22 |
| 15/3-50/3  | 10,3           | 13 |
| 51/3-100/3 | 11,3           | 3  |

Tab.23 Zellzahl und IgG im Liquor

Es kommt in der Tabelle ein Trend zur Zunahme des IgG im Liquor mit steigender Zellzahl zum Ausdruck. Es spiegelt sich darin das Resultat des Vergleichs von Zellzahlen und dem  $\gamma$ -Globulin wider. Der Versuch einer linearen Korrelation schlug mit  $r = 0,1884$  fehl.

Der Vergleich der Zellzahlen mit den Werten der Serum-elektrophorese zeigt als einziges in der Gruppe 51/3 bis 100/3 Zellen einen diskret erhöhten Gamma-Globulin-Durchschnitt, der jedoch vernachlässigt werden kann.

Bei Betrachtung der Ergebnisse auf ihre Signifikanz hin wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 0,05$  festgesetzt. Erreichte die "tail probability" einen Wert, der darunter lag, so wurde weiter der oberste Grenzwert für den F-Wert im Levene-Test auf 5,0 festgelegt. Weitere Voraussetzung war die wenigstens in etwa homogene Verteilung der Fallzahlen auf die einzelnen Gruppen. War die Fallzahl sehr homogen, dagegen der F-Wert doch über 5,0, wurde dieser eher vernachlässigt.

So zeigen sich bisher folgende Signifikanzen:

- Alter gegen Zellzahl (Abb.5) ist nicht signifikant.
- Dauer gegen Zellzahl (Abb.6) ist nicht signifikant.
- Zellzahl im 1.Schub (Abb.7) ist nicht signifikant.
- Liquor-GE gegen Zellzahl (Abb.8) ist nicht signifikant.
- Zellzahl gegen Liquor-GE (Abb.9) ist signifikant.
- Liquor- $\gamma$ -Globulin gegen ZZ (Abb.12) ist nicht signifikant.
- ZZ gegen Liquor- $\gamma$ -Globulin (Abb.13) ist signifikant.

Besonders hoch signifikant ( $p = 0,0051$ ) war die zuletzt genannte Beziehung.

#### 4. Lymphozyten

Die häufigste bei der Ausdifferenzierung des Liquorzytogramms gefundene Zellart ist der Lymphozyt und seine Variationen. Manche nehmen sogar den Lymphozytengehalt des Liquors als Maßstab für seine Gesamtzellzahl. Im letzten Abschnitt (s. Tab.22) hat sich gezeigt, daß dies auf unsere Patienten nicht anwendbar wäre, da der Anstieg der Lymphozyten mit der Gesamtzellzahl zwar vorhanden, aber nicht signifikant ist. Auch eine lineare Korrelation hat sich nicht ergeben; für die beiden Parameter war  $r = 0,1592$ .

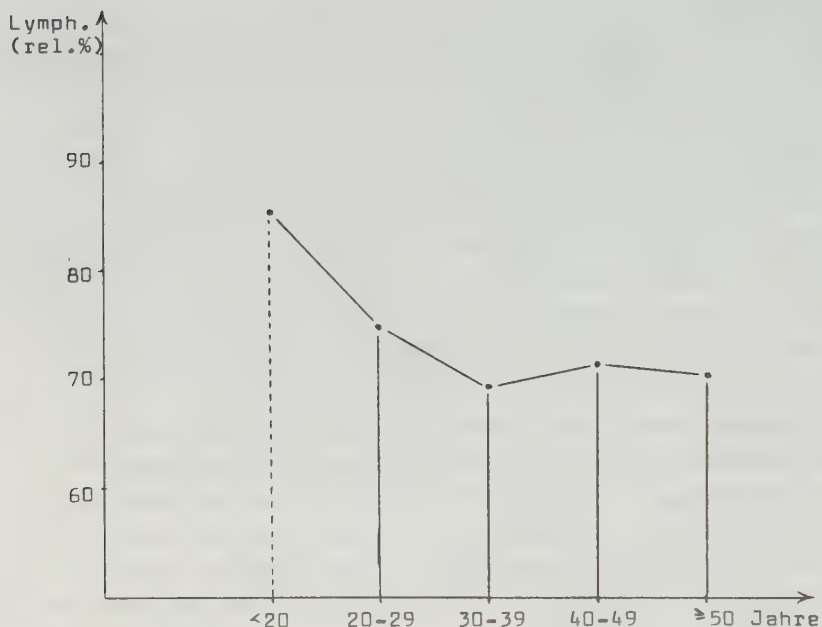
In den 119 hier betrachteten Fällen betrug der durchschnittliche Anteil der Lymphozyten am Gesamtzellbild 72,1%. In einem Fall wurde kein Lymphozyt differenziert (stattdessen wurden 48% Plasmazellen und Makrophagen beobachtet), 99% war

der höchste festgestellte Lymphozytenanteil im Liquor. Die Hälfte aller Fälle hatte Werte über 80%, immerhin bei knapp über einem Viertel (25,8%) lagen sie bei 90% und darüber. Der Modalwert betrug 92; 12 Fälle erreichten diesen Wert..

Bei den sicheren MS-Fällen zeigte sich ein nur mäßiger Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der Lymphozytenzahl. Es wurden Altersgruppen gebildet und die Durchschnittswerte des Lymphozyten danach aufgeteilt. Abbildung 14 demonstriert diesen Zusammenhang. Es besteht ein sehr leichter Trend zur Abnahme der Lymphozyten mit Zunahme des Alters. Eine Signifikanz liegt nicht vor.

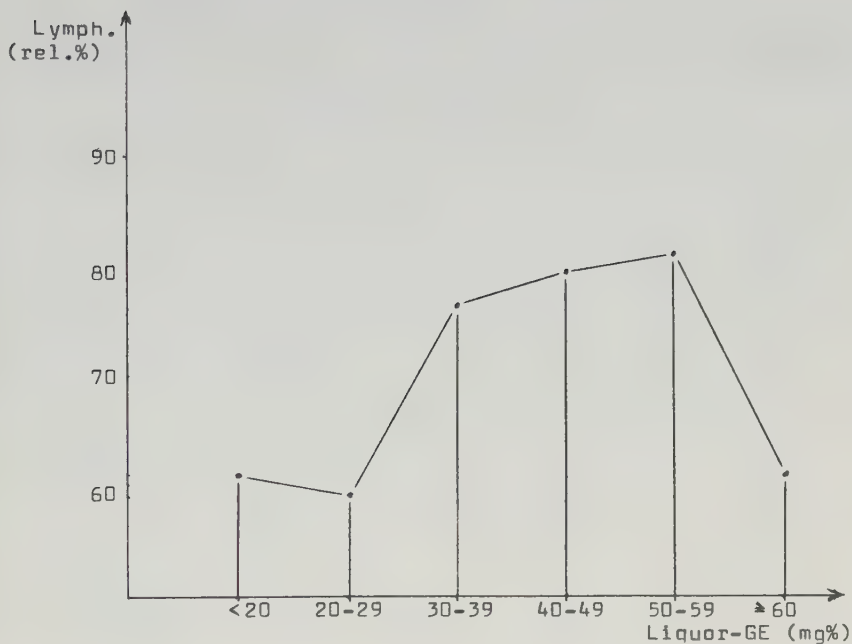
Werden die Lymphozytenmittelwerte nach der Höhe des Liquorgesamteiweißes eingeordnet, zeigt sich, daß zwischen 30mg% und 59mg% im Schnitt 16 bis 20 Lymphozyten auf 100 Zellen mehr gefunden werden als in allen übrigen Gruppen. Niedriges und sehr hohes Liquorgesamteiweiß und eine ausgesprochene Lymphozytose im Liquor scheinen sehr selten gemeinsam auftreten, kann die eine Schlußfolgerung lauten; die andere: Lymphozyten sind im oberen Normbereich des GE und etwas darüber am häufigsten. Der Normbereich für's Gesamteiweiß sei hier von 20mg% bis 45mg% definiert. Wiederum hat sich für den beschriebenen Zusammenhang keine Signifikanz ergeben (s. Abb. 15).

Obwohl der F-Wert im Levene-Test mit 12,20 sehr hoch liegt, kann man angesichts der Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0058 die Beziehung des Liquor-Gammaglobulin in rel.% mit der Anzahl der Lymphozyten als signifikant ansehen. Offensichtlich ist ein relativ erhöhtes Gamma-Globulin mit einem höheren Lymphozytengehalt im Differentialzellbild veroesellschaftet. Wertet man die Erhöhung beider Parameter als Ausdruck einer ablaufenden immunologischen Reaktion, wird man dahinter dieselben oder gemeinsam sich abspielende pathophysiologische Mechanismen vermuten dürfen. Abbildung 16 zeigt die Resultate im Überblick.



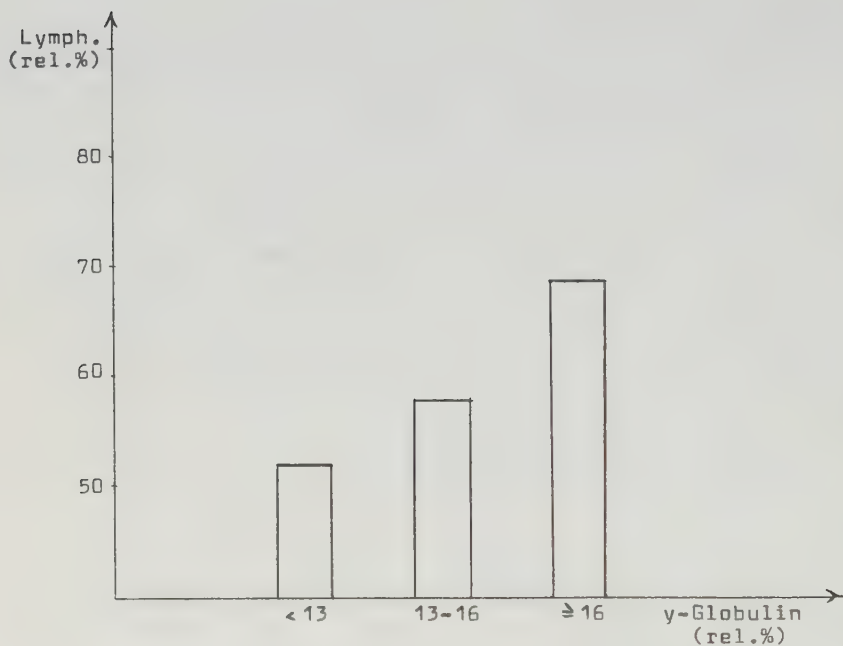
| Alter (Jahre)              |         | <20  | 20-29 | 30-39 | 40-49 | ≥50   | Σ     |
|----------------------------|---------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| L<br>Y<br>M<br>P<br>H<br>O | mean    | 85,5 | 74,8  | 69,7  | 71,1  | 70,2  | 71,7  |
|                            | S.D.    | 3,54 | 20,54 | 25,22 | 31,82 | 21,18 | 24,77 |
|                            | Maximum | 88   | 99    | 97    | 94    | 92    | -     |
|                            | Minimum | 83   | 10    | 6     | 0     | 16    | -     |
| Fallzahl                   |         | 2    | 18    | 27    | 18    | 11    | 76    |

Abb. 14 Liniendarstellung: Lymphozyten und Alter bei sicherer MS



| GE                    |         | <20   | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | ≥60   |
|-----------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| L<br>Y<br>M<br>P<br>H | mean    | 61,1  | 59,5  | 76,3  | 79,3  | 80,4  | 60,9  |
|                       | S.D.    | 39,53 | 32,37 | 21,5  | 14,79 | 11,27 | 28,47 |
|                       | Maximum | 92    | 93    | 97    | 99    | 92    | 94    |
|                       | Minimum | 6     | 0     | 10    | 47    | 64    | 16    |
| Fallzahl              |         | 6     | 13    | 25    | 16    | 8     | 11    |

Abb. 15 Liniendarstellung: Lymphozyten und Gesamteiweiß im Liquor bei sicherer MS



$p = 0,0058$

| y-Glob. (rel.%)       |         | < 13  | 13-16 | ≥ 16  | Σ     |
|-----------------------|---------|-------|-------|-------|-------|
| L<br>Y<br>M<br>P<br>H | mean    | 57,3  | 67,8  | 78,8  | 71,8  |
|                       | S.D.    | 35,26 | 23,86 | 16,70 | 24,96 |
|                       | Maximum | 94    | 97    | 99    | -     |
|                       | Minimum | 0     | 6     | 10    | -     |
| Fallzahl              |         | 18    | 13    | 44    | 75    |

Abb. 16 Histogramm: Lymphozyten und Gammaglobuline im Liquor bei sicherer MS

PAGE 1 BPDF-60 / LIQUORDIAGNOSTIK BEI MS

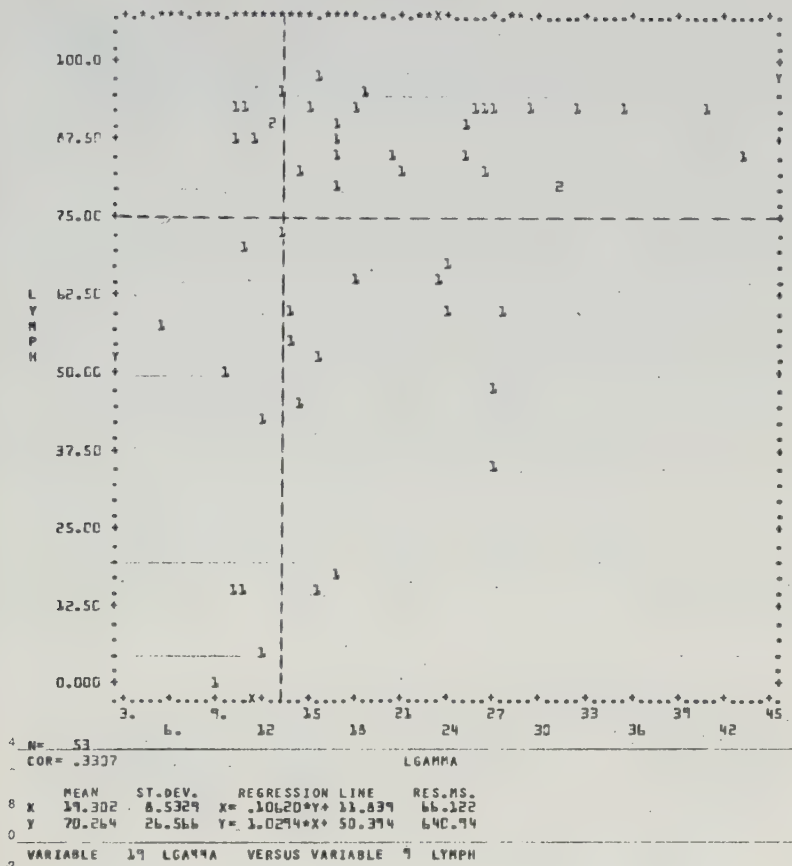


Abb. 17 Regression Lymphozyten gegen Liquor- $\gamma$ -Globulin

Aus Abbildung 17 kann entnommen werden, daß der lineare Korrelationskoeffizient für die Lymphozytenzahl und dem Gamma-Globulin  $r = 0,3307$  war. An der abgebildeten Punktwolke fällt die Häufung der Gamma-Globulin-Befunde im obersten Viertel der y-Achse auf, also im Bereich von mehr als 75rel.% Lymphozyten im Zellbild. Der größte Teil der Gamma-Globuline ist in diesem Bereich über der Norm, die wir hier bei >13rel.% des GE festgesetzt haben, und die im Diagramm als gestrichelte Linie eingezeichnet ist. Der Bereich oberhalb 75 auf der y-Achse ist ebenfalls durch eine Linie abgegrenzt.

So bestätigt sich der aus dem Histogramm (Abb.16) gewonnene Befund, ein linearer Zusammenhang läßt sich aber nicht feststellen.

## 5. Monozyten

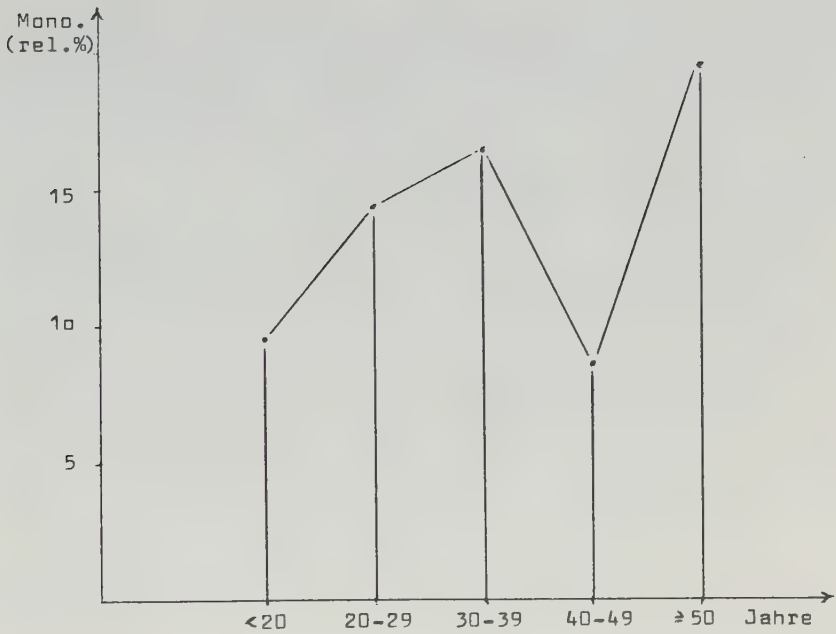
Von den 119 liquorzytologisch untersuchten Patienten konnten in 4 Fällen gar keine Monozyten ausdifferenziert werden. Die maximal beobachtete Anzahl waren 83 Monozyten auf 100 Zellen. Der Mittelwert lag bei 15,4; der Modalwert betrug 5; in 10,1% aller Auszählungen gelangte man zu diesem Monozytenwert. Über die Hälfte des untersuchten Kollektivs (54,6%) hatten nicht mehr als 10rel.% Monozyten (in Bezug zur Gesamtzellzahl) im Liquor.

Bei den sicheren MS-Fällen ergibt sich im Geschlechtervergleich ein deutlich höherer Monozytendurchschnittswert für Männer als für Frauen (s. Abb. 18).

| Monozyten | Frauen | Männer | $\Sigma$ |
|-----------|--------|--------|----------|
| mean      | 11,9   | 19,9   | 14,4     |
| S.D.      | 10,00  | 19,87  | 14,30    |
| Fallzahl  | 51     | 24     | 75       |

Abb. 18 Durchschnittlicher Monozytenanteil im Liquor nach Geschlecht aufgeteilt

Wird jedoch die Altersverteilung unseres Patientenkollektivs, die in Tab. 5 und Abb. 2 gegeben ist, berücksichtigt, relativiert sich obiger Befund. Männer waren am stärksten in der Altersgruppe 40-49, Frauen in der Gruppe 20-29 repräsentiert. Gruppiert man die Monozytenbefunde der sicheren MS-Fälle nach diesen Altersgruppen, erkennt man eine stetig steigende Zahl mit zunehmendem Alter - mit einer Ausnahme: dem "Ausreißer" im Altersbereich 40-49 Jahre. So ist dieser Trend auch nicht signifikant; eine lineare Korrelation besteht nicht. (s. Abb. 19).



| Alter (Jahre)               |         | <20  | 20-29 | 30-39 | 40-49 | ≥50   |
|-----------------------------|---------|------|-------|-------|-------|-------|
| M<br>O<br>N<br>O<br>Z<br>Y. | mean    | 9,5  | 14,5  | 16,4  | 8,8   | 19,7  |
|                             | S.D.    | 6,36 | 13,17 | 18,15 | 8,42  | 12,35 |
|                             | Maximum | 14   | 48    | 83    | 30    | 47    |
|                             | Minimum | 5    | 1     | 2     | 0     | 4     |
| Fallzahl                    |         | 2    | 17    | 27    | 18    | 11    |

Abbildung 19 Graphik: Monozyten und Alter bei sicherer MS (n=75)

Vergleiche der Monozytendurchschnittswerte mit der Gesamtzellzahl, dem Gesamteiweiß im Liquor und dem Liquor-Gamma-Globulin erbrachten keine relevanten Ergebnisse.

## 6. Formen zellulärer Reaktion im Liquor

Aus dem Anteil verschiedener Zellpopulationen an einer Zellgesamtheit lassen sich Rückschlüsse auf das Stadium einer Entzündung beispielsweise ableiten. Es ist bekannt, daß im Frühstadium zunächst Lymphozyten auf die Gewebsreizung reagieren, in einer späteren Phase dann die Monozyten hinzutreten. Diese zelluläre Abwehr wird ergänzt durch die humorale. B-Lymphozyten differenzieren sich zu antikörperbildenden Plasmazellen, einige Lymphozytenpopulationen sind ebenfalls zur Immunglobulinsynthese befähigt. All diese Vorgänge stehen in unmittelbarer und ständiger Wechselwirkung miteinander.

So liegt es nahe, mit den in dieser Untersuchung vorgegebenen Zellbefunden eine Unterscheidung zellulärer Reaktionen im Liquor von MS-Kranken vorzunehmen. Dies soll anhand der Lymphozyten und Monozyten versucht werden.

Es soll also angestrebt werden, lymphozytäre von monozytären Reaktionen abzugrenzen und zwischen diesen beiden Parametern klinische Unterschiede festzuhalten.

Dabei stellt sich das Problem der Normverteilung der Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit. SAYK hat aus einem großen Material in den 50er Jahren folgende Durchschnittswerte errechnet: 90,5% Lymphozyten und 8,5% Monozyten auf 100 Zellen (zit. nach BISCHOFF, 1962). BISCHOFF mochte "diesen relativ großen Anteil monozytärer Zellformen" nicht bestätigen, wies jedoch auf die kleinere Menge seiner Liquorproben und klinikspezifischen Unterschiede hin. DELANK (1971) setzte eine lymphozytäre Reaktion im Liquor bei "weit über" 70% Anteil, eine monozytäre weit über 30% fest.

In der vorliegenden Studie wurde dieser Maßstab nicht ganz so streng gelegt. Ausgehend von den allgemein akzeptierten Normwerten (70-90% Lymphozyten, 10-30% Monozyten) soll ein Lymphozytenanteil von über 75% als lymphozytäre Reaktion, ein Monozytenanteil über 25% als monozytäre Reaktion gelten.

Unter diesem Aspekt sind alle differentialzytologisch erfaßten Patienten betrachtet worden. In Fällen, bei denen weder ein lymphozytäres noch ein monozytäres Bild vorgelegen hat, beide Grenzwerte also nicht erreicht wurden, sprechen wir von einer "gemischtzelligen Form"; das Wort Reaktion soll hier absichtlich vermieden werden.

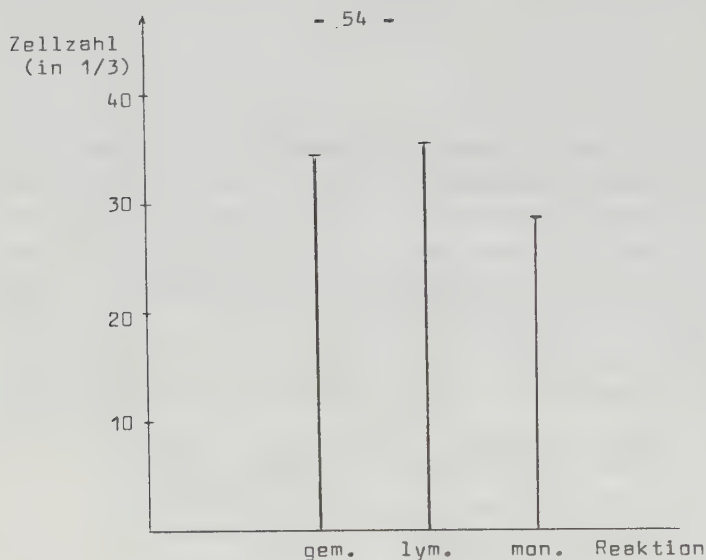
Die vorgenommene Unterteilung, auf die 119 Patienten angewendet, stellt sich in der Übersicht folgendermaßen dar:

| Reaktionsform  | Anzahl | %    |
|----------------|--------|------|
| lymphozytär    | 71     | 59,7 |
| monozytär      | 21     | 17,6 |
| gemischtzellig | 27     | 22,7 |

Tab.24. Verteilung zellulärer Reaktionsformen auf 119 Patienten

Wie zu erwarten, findet sich der größte Teil der Patienten in der Gruppe der lymphozytären Formen, was der Multiplen Sklerose als einem in erster Linie entzündlichen Prozeß entspricht.

Bei der Berechnung der Durchschnitte der Gesamtzellzahlen der drei Reaktionstypen findet sich bei den monozytären Formen ein deutlich, aber nicht signifikant um etwa 7/3 Zellen erniedrigter Wert im Vergleich zu den anderen Gruppen (s. Abb. 20). Man kann die Koinzidenz lymphozytärer Reaktionen mit einer erhöhten Zellzahl als gemeinsamen Ausdruck akut-florider immunologischer Vorgänge auffassen, was jedoch seine Einschränkung dahingehend erfährt, daß diesbezüglich kein Unterschied zu den gemischtzelligen Formen besteht. So hat sich auch keine Beziehung bestimmter Reaktionen zur Art des Verlaufs - schubweise oder chronisch-progressiv - gezeigt. SCHMIDT u. NEUMANN (1980) haben für ihre Patienten einen solchen Zusammenhang herausfinden können.

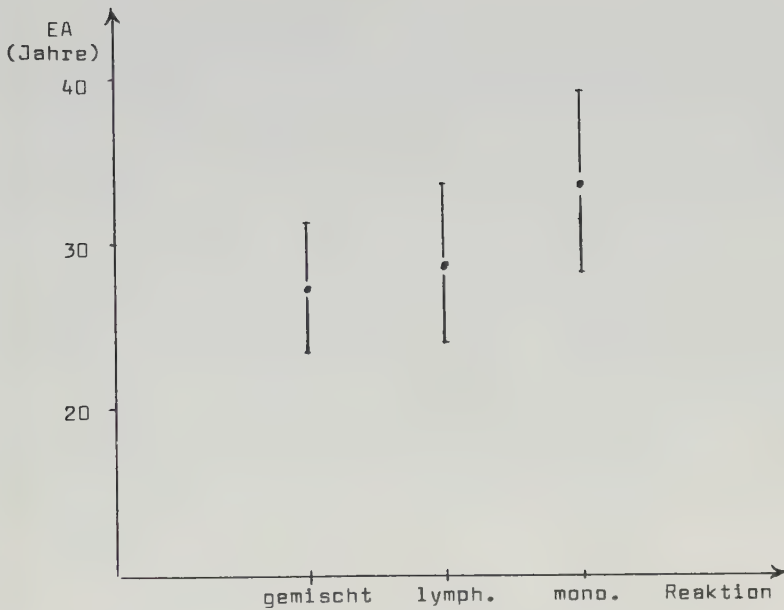


| Zellzahl<br>(in 1/3) | gemischt | lympho. | mono. |
|----------------------|----------|---------|-------|
| mean                 | 34,7     | 35,4    | 28,5  |
| S.D.                 | 54,8     | 26,2    | 11,7  |
| Fallzahl             | 27       | 71      | 21    |

Abb. 20: Zellzahl und zelluläre Reaktion

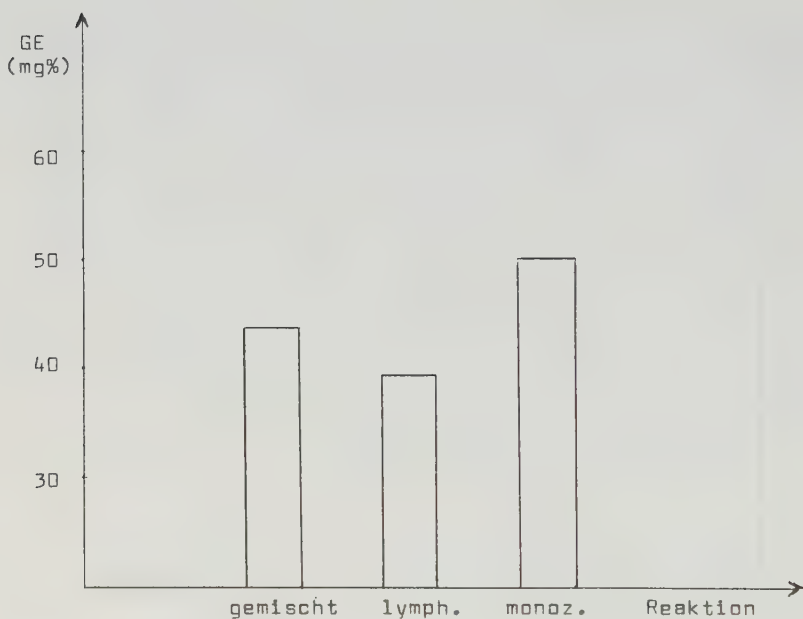
Ein nahe dem Signifikanzniveau liegendes Resultat zeigt Abbildung 21. Der Beginn der Erkrankung ist im Schnitt bei monozytären Verläufen gute fünf Jahre später als bei den lymphozytären. Wiederum ist aber auffällig, wie gering der Unterschied gemischtzellig/lymphozytär ist.

Ebenfalls deutlich, aber nicht signifikant, ist das bei der monozytären Reaktion um circa 10mg% erhöhte Durchschnittsgesamteiweiß, während sich die Werte der beiden anderen Gruppen wieder etwas näher kommen. Mit 39,4mg% ist das GE der lymphozytären Reaktion am ehesten dem Normbereich zuzurechnen, der bis zu 45mg% definiert ist. Abbildung 22 zeigt das Ergebnis im Ganzen. Der erhöhte GE-Wert bei monozytären Formen läßt sich übrigens kaum durch das höhere Lebensalter dieser Patienten erklären; ansonsten wäre der Anstieg nicht so deutlich.



| Reaktionsform |         | gemischt-zellig | lympho-zytär | mono-zytär |
|---------------|---------|-----------------|--------------|------------|
| E             | mean    | 27,9            | 28,9         | 34,2       |
|               | S.D.    | 7,53            | 10,33        | 11,88      |
| A             | Maximum | 42              | 61           | 55         |
|               | Minimum | 11              | 11           | 15         |
| Fallzahl      |         | 27              | 71           | 21         |

Abb. 21 Graphik: Erkrankungsalter und zelluläre Reaktionsform (n=119)



| Reaktionsform |         | gemischt-zellig | lymphozytär | monozytär |
|---------------|---------|-----------------|-------------|-----------|
| G             | mean    | 43,8            | 39,4        | 50,1      |
|               | S.D.    | 22,00           | 19,92       | 22,85     |
| E             | Maximum | 93              | 148         | 96        |
|               | Minimum | 14              | 16          | 26        |
| Fallzahl      |         | 26              | 71          | 21        |

Abb. 22 Histogramm: Liquorgesamteiweiß  
und zelluläre Reaktionsform (n=118)

Bis auf die Gamma-Globuline blieb der Vergleich der Reaktionsformen mit den Elektrophoresebefunden ohne Resultat. Wie aus Abbildung 23 ersichtlich, gibt es in der Gruppe der lymphozytären Reaktionen den durchschnittlich höchsten relativen Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß. Zur Erinnerung sei nochmals kurz auf Abbildung 17 verwiesen.

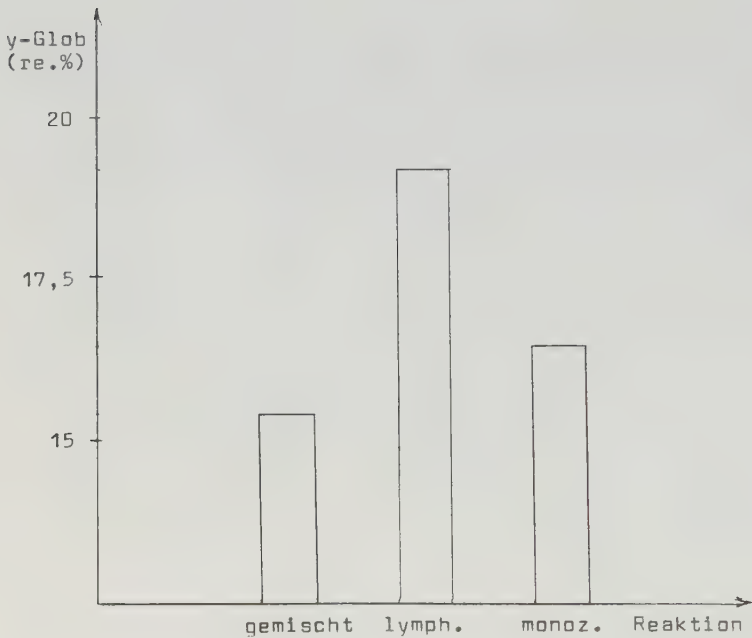
Abbildungen 24a und 24b zeigen zwei signifikante Kontingenztafeln, die Elemente unserer Symptomengruppe mit den Zellreaktionen in Beziehung setzen. Läsionen an peripheren Nerven sind bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0207 bei lymphozytären Verläufen gehäuft und bei gemischtzelligen vermindert. Ebenso zeigt sich, daß Hirnnervensymptome überzufällig oft bei gemischtzelligen und lymphozytären Formen auftraten ( $\alpha=0,0233$ ). Mögliche Erklärungen dafür sollen in der Diskussion kurz angedeutet werden.

| PERIPH. NERV | nvorh | vorh | total |
|--------------|-------|------|-------|
| gemischt     | 27    | 0    | 27    |
| lymphozytär  | 54    | 17   | 71    |
| monozytär    | 17    | 4    | 21    |
| total        | 98    | 21   | 119   |

| HIRNNERV    | nvorh | vorh | total |
|-------------|-------|------|-------|
| gemischt    | 9     | 48   | 27    |
| lymphozytär | 30    | 41   | 71    |
| monozytär   | 15    | 6    | 21    |
| total       | 54    | 65   | 119   |

Abb. 24a: PERIPH.NERV und Zellreaktion ( $p=0,0207$ )

Abb. 24b: HIRNNERV und Zellreaktion ( $p=0,0233$ )



| Reaktionsform               |         | gemischt-zellig | lymphozytär | monozytär |
|-----------------------------|---------|-----------------|-------------|-----------|
| G<br>A<br>M<br>M<br>A<br>G. | mean    | 15,7            | 19,4        | 16,5      |
|                             | S.D.    | 6,20            | 8,14        | 7,19      |
|                             | Maximum | 26,8            | 43,4        | 35,4      |
|                             | Minimum | 5,6             | 3,5         | 7,8       |
| Fallzahl                    |         | 25              | 71          | 21        |

Abb. 23 Histogramm: Gamma-Globuline und zelluläre Reaktionsform im Liquor (n=117)

## 7. Plasmazellen

In der Gesamtheit der vorliegenden Patientengruppe von 119 Personen fanden sich im Liquor bei 52 Fällen (=47,7%) Plasmazellen, deren prozentualer Anteil am Zellbild zwischen 1% und 41% schwankte. Die Anzahl der Fälle verteilt sich auf die der Plasmazellen wie folgt:

| Fallzahl | Plasmazellzahl | %    |
|----------|----------------|------|
| 23       | 1              | 44,2 |
| 9        | 2              | 17,3 |
| 13       | 3              | 25,0 |
| 1        | 4              | 1,9  |
| 3        | 5              | 5,9  |
| 1        | 6              | 1,9  |
| 1        | 10             | 1,9  |
| 1        | 41             | 1,9  |

Tab. 25 Vorkommen von Plasmazellen bei  
52 Patienten

Am häufigsten wurde nur eine Plasmazelle differenziert, was daran liegen mag, daß sog. Reiz- und Übergangsformen keinen Eingang ins Zytogramm gefunden haben, sondern nur die histologisch wirklich abgesicherten Zellen. SCHMIDT (1978) hat diese Forderung aufgestellt, um die "Routinearbeit nicht unnötig zu verwirren". Der durchschnittliche Anteil der Plasmazellen beträgt 3% am Zellbild; wird der letzte, aus der Reihe fallende Extremwert (41%) nicht berücksichtigt, ist der Wert 2,2%.

Die Literatur gibt für die Häufigkeit von Plasmazellenbefunden im Liquor bei MS folgende Zahlen an: SAYK u. SCHMIDT (1956) fanden Plasmazellen in 70-80% der Fälle, BISCHOFF (1964) in 63%, GREGER u. WIECZOREK (1966) in 67% und DELANK (1971) in 36%.

Wurden Gruppen gebildet der Fälle mit, und der ohne Plasmazellen, und nach verschiedenen Parametern verglichen, ergab sich kein Unterschied bei der Erkrankungsdauer, beim Erkrankungsalter und bei der durchschnittlichen Anzahl der Monozyten.

Die Parameter Lymphozyten und Gesamtzellzahl erbrachten hingegen folgendes Ergebnis:

| Plasmazellen    | Lympho. ( $\bar{x}$ ) | Zellzahl ( $\bar{x}$ ) |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| vorhanden       | 82,7                  | 41,6 (in 1/3)          |
| nicht vorhanden | 72,1                  | 22,7 (in 1/3)          |

Tab. 26 Plasmazellvorkommen, Gesamtzellzahl und Lymphozyten

Beide Resultate sind nicht signifikant, da die Irrtumswahrscheinlichkeit noch immer  $> 0,1$  war.

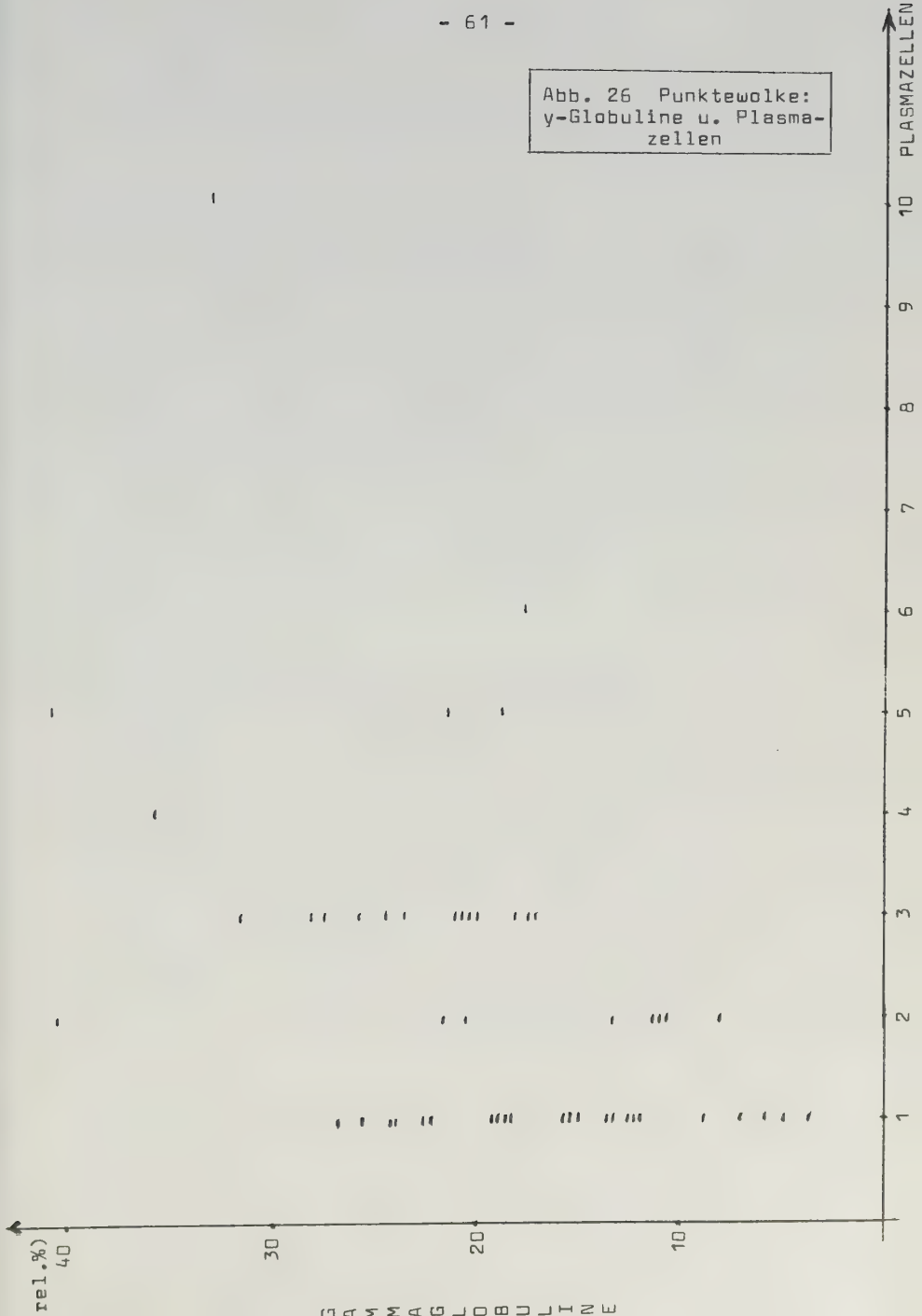
Erstaunlicherweise zeigt eine Kontingenztafel, die die Verteilung der Plasmazellen auf die verschiedenen zellulären Reaktionsformen darstellt, lediglich Werte, die völlig im Erwartungsbereich liegen; trotz des obigen Lymphozyten-Befundes.

| Plasmazellen    | lymph.R. | monoz.R. | gem.R. | $\Sigma (n)$ |
|-----------------|----------|----------|--------|--------------|
| vorhanden       | 32       | 9        | 11     | 52           |
| nicht vorhanden | 39       | 12       | 16     | 67           |
| $\Sigma (n)$    | 71       | 21       | 27     | 119          |

Abb. 25 Kontingenztafel: Plasmazellen und Formen zellulärer Reaktionen im Liquor

Ein Zusammenhang war jedoch erkennbar, wenn wir die Liquor- $\gamma$ -Globuline (in rel.%) mit den Plasmazellen linear zu korrelieren versuchten. Abbildung 26 zeigt die dabei entstandene Punktwolke; der Korrelationskoeffizient war  $r = 0,403$ . Zwei Werte wurden nicht verwendet: einmal fehlte das Gamma-Globulin, das andere Mal waren Platzgründe für die Zeichnung ausschlaggebend (der Fall mit 41rel.% Plasmazellen).

Abb. 26 Punktwolke:  
γ-Globuline u. Plasma-  
zellen



Auf diese Korrelation haben schon BISCHOFF (1964), DELANK (1971), LOWENTHAL (1977) und MILLER, BURKE u. BEVER (1983) hingewiesen.

#### 8. Schrankenstörung und autochthone Gamma-Globulin-Produktion

Zur Beurteilung der Frage, inwieweit die Zellen des Liquors an der autochthonen Gamma-Globulin-Produktion beteiligt sind, ist die Kenntnis der Funktionstüchtigkeit der Blut-Hirn-Schranke notwendig. Zum zweiten kann nach einem spezifischen Zellbild bei der Schrankenstörung gefahndet werden.

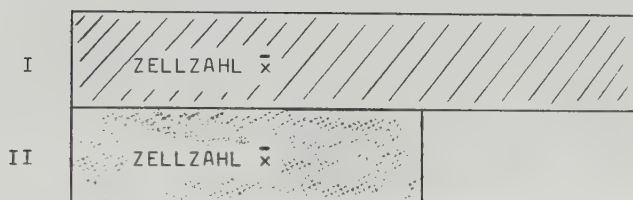
Mit Hilfe der in Abschnitt II.3. beschriebenen Formel wurden zwei Fallgruppen gebildet: solche ohne und solche mit einer vorliegenden Schrankenstörung. Wir haben eine angenommen, wenn - wie erwähnt - der sich aus der Formel erreckende Wert den von 7,4 überschritten hatte.

Bei Betrachtung von Abbildung 27 fällt zunächst die verhältnismäßig kleine Gesamtanzahl von Schrankenstörungen auf. Dies entspricht jedoch den bei der MS gängigen Feststellungen. Die Gruppe ohne Schrankenstörung zeigt eine um etwa  $7/3$  Zellen höhere Durchschnittszellzahl. Allerdings hat diese Aussage allein schon wegen der zu unterschiedlichen Fallzahlen keine statistische Signifikanz.

Lymphozyten und Plasmazellen waren im Durchschnitt bei einer Schrankenstörung leicht erniedrigt; Lymphozyten um etwa fünf Prozent, zu den Plasmazellen ist aufgrund der niedrigen Werte keine definitive Aussage möglich.

Einer Signifikanz sehr nahe kam der höhere Monozytendurchschnitt bei Vorliegen einer Schrankenstörung. Die kleine Fallzahl und die große Streubreite erlauben keine letztlich gültige Aussage (s. Abb. 28).

Der Versuch, die Schrankenstörung mit den Zellreaktionen des Liquors in Bezug zu setzen, verlief negativ; die Kontingenztafel zeigte im wesentlichen die Erwartungswerte.



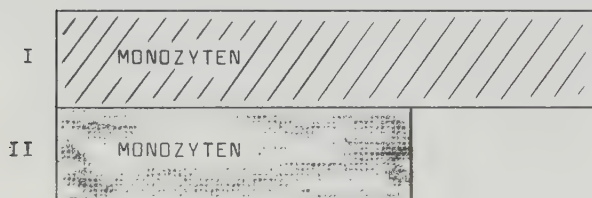
I =  $Q_a \leq 7,4$  (keine Schrankenstörung)

II =  $Q_a > 7,4$  (Schrankenstörung)

| $Q_a$                      |         | $\leq 7,4$ | $> 7,4$ |
|----------------------------|---------|------------|---------|
| Z<br>E<br>L<br>L<br>E<br>N | mean    | 25,9       | 18,5    |
|                            | S.D.    | 34,27      | 17,51   |
|                            | Maximum | 295        | 73      |
|                            | Minimum | 0          | 0       |
| Fallzahl                   |         | 127        | 26      |

Die Zellzahlen verstehen sich in 1/3.

Abb. 27 Balkendiagramm: Zellzahl und Schrankenstörung (n=153)



II =  $Q_a \leq 7,4$  (keine Schrankenstörung)

I =  $Q_a > 7,4$  (Schrankenstörung)

|                            | $Q_a$   | $\leq 7,4$ | $> 7,4$ |
|----------------------------|---------|------------|---------|
| M<br>O<br>N<br>O<br>Z<br>Y | mean    | 13,1       | 19,8    |
|                            | S.D.    | 11,96      | 21,39   |
|                            | Maximum | 61         | 71      |
|                            | Minimum | 0          | 1       |
| Fallzahl                   |         | 73         | 17      |

Die Monozyten verstehen sich in rel.%.

Abb. 28    Histogramm: Monozyten und Schrankenstörung  
 (n=90)

Die autochthone Gamma-Globulin-Produktion innerhalb des ZNS wurde mit der Formel aus Abschnitt II.3. berechnet; daß sie nicht mehr wie eine grobe Orientierung bieten kann, wurde bereits erläutert. Der Grenzwert, ab dem eine autochthone Immunglobulin-Produktion als wahrscheinlich eingestuft werden soll, sei 1,3. Wiederum wurden zwei Fallgruppen gebildet und miteinander verglichen.

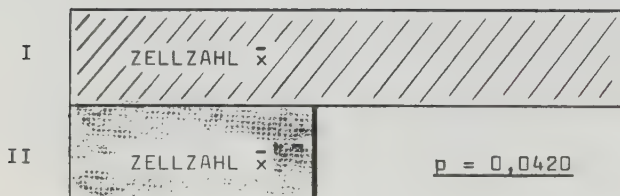
Signifikant höher war die mittlere Zellzahl im Liquor bei Vorliegen einer autochthonen  $\gamma$ -Globulin-Produktion. Dies gilt bei sicherer MS-Diagnose. Abbildung 29 listet das Resultat auf. Der Unterschied zwischen den Zellzahlmittelwerten beträgt gute 100%.

Nicht nur die Zellzahl ist bei autochthoner Immunglobulin-Synthese erhöht, sondern auch der Anteil der Lymphozyten daran. Beim Vergleich des Mittelwertes der Lymphozyten für die Gesamtpopulation mit der Abbildung 30 zeint sich, daß diese beim Fehlen der autochthonen Produktion weit unter dem Gesamtdurchschnitt liegen (61% statt 70%). Der Zusammenhang erfüllt keine Signifikanzkriterien.

Die Monozytendurchschnittswerte (s. Abb. 31, unten) zeigen kaum Abweichungen voneinander; die leichten Differenzen lassen sich aus den Ergebnissen für die Lymphozyten herleiten.

|                                                                       | <=1.3  | >1.3   |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| MIDPOINTS                                                             |        |        |
| 95.000)                                                               |        |        |
| 90.000)                                                               |        |        |
| 85.000)                                                               |        | *      |
| 80.000)                                                               |        |        |
| 75.000)                                                               |        |        |
| 70.000)                                                               |        |        |
| 65.000)                                                               |        |        |
| 60.000)                                                               |        |        |
| 55.000)                                                               |        | *      |
| 50.000)*                                                              |        |        |
| 45.000)                                                               |        | **     |
| 40.000)                                                               |        |        |
| 35.000)                                                               |        | *      |
| 30.000)                                                               |        | ****   |
| 25.000)*                                                              |        | *****  |
| 20.000)                                                               |        | **     |
| 15.000)*****                                                          |        | M      |
| 10.000)N                                                              |        | *****  |
| 5.000)**                                                              |        | *****  |
| 0.000)***                                                             |        | **     |
| -5.000)                                                               |        |        |
| GROUP MEANS ARE DENOTED BY M'S IF THEY COINCIDE WITH *, N'S OTHERWISE |        |        |
| MEAN                                                                  | 12.385 | 15.885 |
| STD. DEV.                                                             | 13.251 | 15.616 |
| R.E.S.D.                                                              | 12.364 | 14.655 |
| S.E.M.                                                                | 3.675  | 2.166  |
| MAXIMUM                                                               | 48.000 | 83.000 |
| MINIMUM                                                               | 0.000  | 1.000  |
| SAMPLE SIZE                                                           | 13     | 52     |

Abb. 31 Autochthone  $\gamma$ -Glob.-Prod. und Monozyten



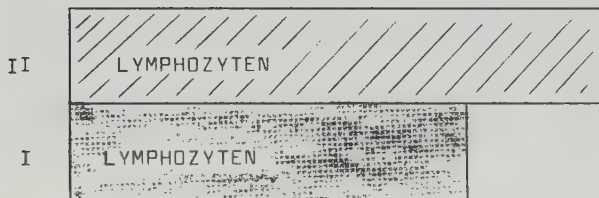
II =  $I_a \leq 1,3$  (keine autochthone  
y- Globulin-Produktion)

I =  $I_a > 1,3$  (autochthone y-Globulin-Produktion)

| $I_a$                      |         | $\leq 1,3$ | $> 1,3$ |
|----------------------------|---------|------------|---------|
| Z<br>E<br>L<br>L<br>E<br>N | mean    | 12,8       | 25,9    |
|                            | S.D.    | 15,07      | 36,03   |
|                            | Maximum | 78         | 295     |
|                            | Minimum | 0          | 0       |
| Fellzahl                   |         | 34         | 87      |

Die Zellzahl versteht sich in  $1/3$ .

Abb. 29 Balkendiagramm: Zellzahl und autochthone  
y-Globulin-Produktion (n=121)  
bei sicherer MS



$$I = I_a \leq 1,3 \quad (\text{keine autochthone y-Globulin-Produktion})$$

$$II = I_a > 1,3 \quad (\text{autochthone y-Globulin-Produktion})$$

| $I_a$                 |         | $\leq 1,3$ | $> 1,3$ |
|-----------------------|---------|------------|---------|
| L<br>Y<br>M<br>P<br>H | mean    | 61,1       | 73,3    |
|                       | S.D.    | 34,86      | 21,29   |
|                       | Maximum | 99         | 97      |
|                       | Minimum | 0          | 15      |
| Fallzahl              |         | 13         | 53      |

Die Lymphozyten verstehen sich in rel.% der Gesamtzellzahl.

Abb. 30 Balkendiagramm: Lymphozyten und autochthone y-Globulin-Produktion (n=66) bei sicherer MS

78% aller plasmazellhaltigen Verläufe sind auf eine autochthone Immunglobulin-Produktion stark verdächtig. Die folgende Kontingenztafel bringt zusammenfassend das Resultat (s. Abb. 31). Die Fallzahl beträgt insgesamt 63; sehr viele plasmazellfreie Patienten konnten wegen mangelnder Daten nicht berücksichtigt werden.

| Plasmazellen    | $\leq 1,3$ | $> 1,3$ | $\Sigma$ |
|-----------------|------------|---------|----------|
| vorhanden       | 11         | 39      | 50       |
| nicht vorhanden | 9          | 4       | 13       |
| $\Sigma$        | 20         | 43      | 63       |

Abb. 31 Kontingenztafel: Plasmazellen und autochthone  $\gamma$ -Globulin-Produktion

Bei der Prüfgröße  $\chi^2 = 5,943$  und dem Freiheitsgrad  $f = 1$  betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,0148$ . Es besteht also eine Signifikanz.

## 9. Makrophagen

In 19 von 119 Fällen (16%) wurde das Vorkommen von Makrophagen im Liquor beobachtet. Tabelle 28 zeigt die Verteilung im einzelnen.

| Makrophagen (n) | Fallzahl (n) |
|-----------------|--------------|
| 1               | 5            |
| 2               | 4            |
| 3               | 3            |
| 4               | 3            |
| 5               | 1            |
| 6               | 1            |
| 8               | 1            |
| 18              | 1            |

Tab. 28 Verteilung der Makrophagenanzahl auf Fallzahlen

Mit den vorhandenen Werten wurden die Untersuchungen ausgeführt, die in den vorherigen Abschnitten beschrieben sind. Angesichts der dürftigen Fallzahl, die sich ja bei Gruppenbildungen noch weiter reduziert, sind jedoch die erhaltenen Ergebnisse zu sehr dem Zufall unterworfen, als daß man sie bewerten könnte. Es zeigte sich auch nirgends ein deutlicher Trend oder gar eine Signifikanz.

So soll hier letztlich nur das gelegentliche Vorkommen von Makrophagen im Liquor MS-Kranker als Beobachtung festgehalten werden.

#### IV. DISKUSSION

Es gilt mittlerweile als sicher, daß das zelluläre Immunsystem eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Multiplen Sklerose einnimmt. Durch histopathologische Untersuchungen war die dichte Lymphozyteninfiltration frischer MS-Herde im ZNS schon lange bekannt. Der daraus resultierende Anstieg der Lymphozyten im Liquor ist jedoch so unspezifisch, daß allein daher auf die Prozeßaktivität der Erkrankung nicht geschlossen werden kann. In unserer Studie war der Mittelwert für die Lymphozyten des Liquors 72rel.% der Gesamtzellzahl. Dies deckt sich mit dem von SCHMIDT u. NEUMANN (1980) ermittelten Ergebnis von 69rel.%.

Lymphozyten sind das morphologische Korrelat von akut ablaufenden immunologischen Vorgängen. In der vorliegenden Patientengruppe bestätigt sich das durch den Zusammenhang von hoher Lymphozytenzahl (in rel.%), niedrigerem Lebensalter und erhöhtem Gamma-Globulin-Gehalt in der Elektrophorese. Bezieht man in diese Beobachtungen die Gesamtzellzahl mit ein, bei deren Erhöhung ja die absolute Anzahl der Lymphozyten im Liquor beträchtlich ansteigt, ergibt sich folgendes Bild: es kann vor allem der Anstieg der Gamma-Globuline mit der Zahl der Lymphozyten in Beziehung gebracht werden. Diese Beziehung ist allerdings keine lineare. Die Annahme, daß die Lymphozyten des Liquors direkt für die Erhöhung des Gamma-Globulins verantwortlich sind, gilt als überholt. TOURTELLOTTE (1970) hat aus der hochgerechneten Gesamtanzahl von Lymphozyten im Liquor und der Produktionskapazität eines einzelnen antikörperbildenden Lymphozyten errechnet, daß höchstens 0,1% des Gamma-Globulins aus den im Liquor befindlichen Zellen stammen können. Dabei ist noch nicht berücksichtigt, daß nur bestimmte Subpopulationen der Lymphozyten zu einer solchen Synthese

Überhaupt in der Lage sind. Aus der dennoch vorhandenen mäßigen Korrelation dieses Parameters zum Gamma-Globulin-Gehalt des Liquors hat FELGENHAUER (1974) diese Produktion in den "sessilen B-Lymphozyten" vermutet. Durch den signifikanten Zusammenhang von erhöhter Gesamtzellzahl und autochthoner Gamma-Globulin-Produktion wird diese Theorie bestärkt. Hinzu kommt noch die Erhöhung des Lymphozytenanteils am Gesamtzellbild.

Einschränkend muß jedoch bemerkt werden, daß in der vorliegenden Arbeit keine Differenzierung der Lymphozyten untereinander vorgenommen wurde. So könnte man zwischen aktivierten (sog. "large") und nicht-aktiven ("small") Lymphozyten unterscheiden. Die großen Lymphozyten sind vornehmlich in pathologischen Zellbildern zu finden, meist gemeinsam mit Plasmazellen. Auch eine Trennung in B und T Zellen wurde nicht vorgenommen. Es gibt eine Reihe von Versuchen, diese Zellpopulationen mit dem Verlauf einer MS zu korrelieren; die Resultate waren bislang eher widersprüchlich, was seinen Grund in den unterschiedlichen zytologischen und immunologischen Untersuchungsmethoden haben dürfte.

In unserer Studie hat sich interessanterweise kein Zusammenhang zwischen Lymphozyten und der Verlaufsform (schubweise oder chronisch-progressiv) finden lassen.

Gerade in chronisch-progressiven Verläufen haben SCHMIDT u. NEUMANN (1980) außerordentlich hohe Monozytenwerte bestimmt, im Schnitt 52,9rel.%. Ferner stellten sie keine Alters- und Geschlechtsunterschiede fest. Vorliegende Patientengruppe zeigt im Gegensatz dazu keine Differenzen bei den Monozyten in verschiedenen Verläufen. Auch wird vermehrtes Auftreten von Monozyten bei steigendem Alter beobachtet. Daß ein später Erkrankungsbeginn, bzw. ein höheres Erkrankungsalter eher mit monozytären Zellbildern koinzidiert, konnten wir ebenso

wie SCHMIDT u. NEUMANN zeigen. Hingegen schienen Monozyten mit der Erkrankungsdauer keinen Zusammenhang zu haben, was der These von SCHULLER et al. (1973) von der MS als einer Zweiphasen-Erkrankung widersprechen würde.

Der Zusammenhang von lymphozytärer Zellreaktion im Liquor und Symptomen an peripheren und Hirnnerven läßt sich mit der gewöhnlichen Auftretenshäufigkeit der beiden Symptomgruppen erklären. In der Patientengruppe n=119 waren Hirnnervenschäden das fünfthäufigste, Schäden an peripheren Nerven das achthäufigste Symptom, bei einer Gruppierung von insgesamt neun. So scheinen besonders schwere Verläufe gehäuft bei lymphozytären Reaktionen vorzukommen.

Das Vorkommen von Plasmazellen im Liquor bei MS berichtete als erster VOSS (1939) an zwei Fällen mit akut einsetzendem Krankheitsbeginn. Die Plasmazellen hätten sich zwar durch ihr typisches Färbeverhalten gezeigt, wären jedoch teilweise durch eine untypische Kern/Plasma - Relation aufgefallen. SAYK u. SCHMIDT (1956) haben dies bestätigt, und sprachen daher statt von Plasmazellen von plasmazytären Formen. BISCHOFF (1964) korrelierte erstmals Plasmazellbefunde mit einigen klinischen Daten. SÖRNÄS (1967) behauptete aufgrund experimenteller Untersuchungen, daß die vorgefundenen Plasmazellen in Wirklichkeit durch die Zellkonzentration transformierte monozytäre Formen seien, also reine Artefakte. TOURTELLOTTE (1970) und andere Autoren des angelsächsischen Raums unterstützten diese These. Dies war jedoch wegen zahlreicher gegenteiliger Beobachtungen nicht lange haltbar. DELANK (1971) fand Plasmazellen im Liquor am häufigsten bei MS-Patienten, ebenso wie BISCHOFF (1964), GREGER u. WIECZOREK (1966) und LATERRÉ (1970).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von erhöhtem Liquor-Gamma-Globulin und dem Auftreten von Plasmazellen bestätigt. Keine Verbindung hat zu einer Störung der

Blut-Liquor-Schranke bestanden. Einen wesentlichen Befund jedoch stellt das signifikant häufigere Auftreten der Plasmazellen bei autochthoner Gamma-Globulin-Produktion dar. Bekanntermaßen sind Plasmazellen in besonderer Weise der Immunglobulinsynthese fähig. PÉTER (1967) hat schon auf die Verbindung der Plasmazellen mit hohem Gammaglobulin hingewiesen und daraus geschlossen, daß diese an der Antikörperbildung beteiligt sein müßten. Er ließ allerdings offen, ob dies nun für alle Antikörper zutrifft oder nur für Teilfraktionen von ihnen. THOMPSON et al. (1979) fanden bei allen ihren Patienten mit Plasmazellen oder atypischen Lymphozyten oligoklonale Bande in der Gamma-Globulin-Fraktion vor. GLASSER, PAYNE u. CORRIGAN (1977) studierten an einem Fall von Meningoenzephalitis die in-vivo-Entwicklung von Plasmazellen im Liquor. Sie beobachteten, daß sämtliche Zwischenstufen vom Lymphozyten bis zu den Elementen der plasmazellulären Reihe auftraten, und postulierten dies als morphologisches Korrelat einer lokalen humoralen Antwort innerhalb des ZNS auf einen mitogenen Reiz. Die zumindest teilweise Immunglobulinsynthese im ZNS sei durch ihre Ergebnisse als wahrscheinlich anzusehen. SAYK, OLISCHER u. LEHMITZ (1980) haben keine Korrelation zwischen der Zahl der Plasmazellen und den IgG-Werten finden können. So darf man vermuten, daß diese Zellen der B-Lymphozyten-Reihe für die Herstellung der Immunglobuline verantwortlich sind, die aber nicht im Liquor selbst stattfindet.

In frischen Herden einer MS haben CERVOS-NAVARRO u. MATIAR (1959) in ihren histopathologischen Untersuchungen zahlreiche Plasmazellinfiltrate festgestellt und daraus ein akut entzündliches Geschehen vermutet.

Was die Resultate aus der vorliegenden Patientengruppe angeht, kann aus dem Vorkommen von Plasmazellen mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine autochthone Gamma-Globulin-Produktion geschlossen werden, zudem, wenn gleichzeitig dieses stark erhöht ist.

Keine Verbindungen zwischen Plasmazellvorkommen und der Verlaufsform, sowie der Form der zellulären Reaktion konnten gefunden werden. Plasmazellen treten also auch in chronisch-progressiven MS-Verläufen auf.

GUSEO u. JELLINGER (1975) fanden plasmazellreiche Infiltrate vor allem in subakuten und ausgebrannten Läsionen des ZNS. In chronischen Plaques entdeckten PRINEAS a. WRIGHT (1978) zahlreiche Plasmazellen und erklärten damit eine IgG-Erhöhung auch außerhalb eines Schubs. Daß der Anteil immunglobulinbildender Zellen in Plaques erhöht gegenüber normalen Hirngewebe ist, hat ESIRI (1977) mitgeteilt. Drei Jahre später hat sie beschrieben, wie die Zellinfiltration stattfinden könnte: aus den Blutgefäßen treten B-Lymphozyten in die perivaskulären Räume, die VIRCHOW-ROBIN'schen Räume, über und wandern, unter stetiger Transformation zu Plasmazellen, in die Plaques ein.

Aus obigen Berichten und den eigenen Ergebnissen kann zweierlei geschlossen werden: entweder (1) findet auch bei einem nicht-schubweisen Verlauf einer MS eine Migration von B-Lymphozyten durch die Blut-Liquor-Schranke statt, oder (2) den Infiltrationszellen der ZNS-Herde ist der Weg zurück in die perivaskulären Räume und somit in den Liquor möglich. Denkbar wären auch beide Vorgänge gleichzeitig.

Aus unseren Ergebnissen läßt sich also zusammenfassend sagen, daß ein enger Zusammenhang zwischen Antikörperherstellung im ZNS und den darin befindlichen Zellen besteht. Insbesondere trifft dies auf die Lymphozyten und die Plasmazellen zu.

## V. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSS

Von 119 (bzw. 206) Patienten mit sicherer, wahrscheinlicher oder möglicher Multipler Sklerose wurde ein Zytogramm des Liquor cerebrospinalis erstellt. Dieses wurde mit einigen klinischen Daten in Beziehung gebracht.

Für die MS konnte kein ausgesprochen typisches Zellbild gefunden werden; so ist die Liquorzytologie als differentialdiagnostisches Kriterium in fraglichen Fällen einer MS kaum brauchbar.

Trotzdem die hämatogene Herkunft der meisten Liquorzellen als sicher gilt, hat sich, bis auf die Monozyten, kein Zusammenhang von deren Anzahl zu einer Schrankenstörung gezeigt.

Hingegen zeigen Lymphozyten und Plasmazellen, als Verbindungsglieder zwischen zellulärer und humoraler Immunität, starke Beziehung zum Antikörpergehalt des Liquors. Auch in Verläufen und Phasen, in denen kein Schub vorhanden war, fanden sich Anzeichen zellulärer Aktivität, woraus die ständige Anwesenheit eines krankheitsauslösenden Antigens geschlossen werden kann.

Die Liquorzytologie bei der MS hat demnach weniger diagnostische Aufgaben, trotz der manchmal "typischen mäßigen Pleozytose". Das Zellbild des Liquors stellt, wie auch die biochemischen Befunde, ein Spiegelbild der Vorgänge im ZNS bei Multipler Sklerose dar, das exakt zu interpretieren uns aufgrund der sehr schwierigen Voraussetzungen zur Untersuchung stark erschwert ist.

Somit muß die Forderung nach einer vereinheitlichten und durch verschiedene immunologische Methoden erweiterten Liquorzytodiagnostik erhoben werden, um vielleicht dadurch der Pathogenese der MS ein Stück näher zu kommen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- (1)        ABB L., G. SCHALTENBRAND:  
          Statistische Untersuchungen zum Problem der Multiplen  
          Sklerose  
          Dtsch. Z. Nervenheilk. 174, 199-218    (1956)
  
- (2)        ALLISON, R.S., J.H.D. MILLER:  
          Prevalence and familiar incidence of disseminated  
          sclerosis  
          Ulster med. J., suppl. 2, 5-27    (1954)
  
- (3)        ANTEL J.P., et al.  
          Lymphocyte function and the role of regulator cells  
          in multiple sclerosis  
          Neurology 28 (2), 106-110    (1978)
  
- (4)        ARNASON B.G.W.:  
          Abnormalities of immunocyte function in multiple  
          sclerosis  
          Acta Neuropath. (Berl.), Suppl. IX, 7-20    (1983)
  
- (5)        ARNOLD F.:  
          Liquoruntersuchungen an Gesunden und Multiple-  
          Sklerose-Kranken  
          Schweiz. med. Wschr. 96, 1098-1103    (1966)
  
- (6)        BISCHOFF A.:  
          Der derzeitige Stand der Liquorcytodiagnostik  
          Schweiz. med. Wschr. 90, 479-487    (1960)
  
- (7)        BISCHOFF A.:  
          Das Vorkommen von Plasmazellen im Liquor cerebro-  
          spinalis bei der Multiplen Sklerose  
          Dtsch. Z. Nervenheilk. 185, 606-617    (1964)
  
- (8)        CERVOS-NAVARRO J., H. MATIAR:  
          Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese  
          der Liquorproteine  
          Dtsch. Z. Nervenheilk. 179, 614-638    (1959)

- (9) CLAUSS G., H. EBNER:  
Grundlagen der Statistik  
Thun und Frankfurt a. Main (1977)
- (10) DELANK H.W.:  
Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen  
Liquoreiweißuntersuchungen  
Dtsch. Z. Nervenheilk. 176, 429-442 (1956)
- (11) DELANK H.W.:  
Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und  
ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert  
Nervenarzt 42, 483-490 (1971)
- (12) DYKEN P.R.:  
Cerebrospinal fluid cytology: Practical clinical  
usefulness  
Neurology 25, 210-217 (1975)
- (13) EICKHOFF K., et al.:  
Protein profile of cerebrospinal fluid in multiple  
sclerosis with special reference to the function of  
the blood brain barrier  
J. Neurol. 214, 207-215 (1977)
- (14) ESIRI M.M.:  
Immunoglobulin-containing-cells in multiple-sclerosis-  
plaques  
Lancet, 478-480 (1977)
- (15) ESIRI M.M.:  
Multiple sclerosis: A quantitative and qualitative  
study of immunoglobulin-containing-cells in the  
central nervous system  
Neuropath. appl. Neurobio. 6, 9-21 (1980)
- (16) FELGENHAUER K.:  
Protein size and cerebrospinal fluid composition  
Klin. Wschr. 52, 1158-1164 (1974)
- (17) FELGENHAUER K., G. SCHLIEP, N. RAPIC:  
Evaluation of blood-CSF-barrier by protein-gradients  
and the humoral immune response within the central  
nervous system  
J. Neurol. Sci. 30, 113-128 (1976)

- (18) FIELD E.J., A. RIDLEY:  
Cerebrospinal fluid gamma-globulin in multiple sclerosis. Observations on its nature  
Brit. med. J., 1053-1055 (1960/II)
- (19) FISHMAN R.A.:  
Cerebrospinal fluid in the diseases of the nervous system  
Philadelphia, London, Toronto (1980)
- (20) FREEDMAN D.A., H.H. MERRITT:  
The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis  
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Diss. 28, 428-439 (1950)
- (21) FRICK E., L. SCHEID-SEYDEL:  
Untersuchungen mit J131 - markiertem Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper  
Klin. Wschr. 36, 857-863 (1958)
- (22) GLASSER L., C. PAYNE, J.J. CORRIGAN:  
The in vivo development of plasma cells: A morphologic study of human cerebrospinal fluid  
Neurology 27, 448-459 (1977)
- (23) GANROT K., C.B. LAURELL:  
Measurement of IgG and Albumin content of cerebrospinal fluid and its interpretation  
Clin. Chem. 20, 571-573 (1974)
- (24) GREGER J., V. WIECZOREK:  
Über das Vorkommen von Plasmazellen im Liquor cerebrospinalis bei neurologischen Erkrankungen  
Wien. Z. Nervenheilk. 23, 366-374 (1966)
- (25) GUSEO A., K. JELLINGER:  
The significance of perivascular infiltrations in multiple sclerosis  
J. Neurol. 211, 51 (1975)
- (26) KABAT E.A., D.A. FREEDMAN, J.P. MURRAY, V. KNAUB:  
A study of the crystalline albumin, gamma-globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis  
Am. J. Med. Sci. 219, 55-64 (1950)

- (27) KABAT E.A., D.H. MOORE, H. LANDOW:  
An electrophoretic study of the protein components  
in cerebrospinal fluid and their relationship to  
serum protein  
J. clin. Invest. 21, 571-577 (1942)
- (28) KAM HANSEN S.:  
Distribution and function of lymphocytes from the  
cerebrospinal fluid and blood in patients with  
multiple sclerosis  
Linköping (1980)
- (29) KISTLER G.S., A. BISCHOFF:  
Zur exfoliativen Cytologie kleiner Flüssigkeitsmengen  
Schweiz. med. Wschr. 92, 863-866 (1962)
- (30) KNIGHT S.C.:  
Cellular immunity in multiple sclerosis  
Brit. med. J. 33, 45-50
- (31) KURTZKE J.F.:  
Clinical manifestations of multiple sclerosis  
aus: Handbook of clinical neurology, Vol. 9,  
pp. 161-216, Amsterdam-New York (1970)
- (32) LATERRÉ E.C., A. CALLEWAERT, J.F. HEREMANS:  
Electrophoretic morphology of  $\gamma$ -Globulins in cere-  
brospinal fluid of multiple sclerosis and other di-  
seases of the nervous system  
Neurology 20, 282-290 (1970)
- (33) LEIBOWITZ U. (ed.)  
Progress in multiple sclerosis  
New York; Academic press (1972)  
pp 164-185: CASTAIGNE et al.: Symptomatic and pro-  
gnostic value of electrophoretic analysis  
of CSF proteins in multiple sclerosis
- (34) LINK H., R. MÜLLER:  
Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections  
of the nervous system  
Arch. Neurol. 25, 326 (1971)
- (35) LOWENTHAL A.:  
The problem of cerebrospinal fluid  
aus: MS: A critical conspection  
MTP Press Lancaster (1977)

- (36) MCALPINE et al.:  
Multiple Sclerosis: A reappraisal  
Livingstone. Edinburgh (1972)
- (37) MCDONALD W.I.:  
MS: The present position  
Acta Neurol. Scand. 68, 65-76 (1983)
- (38) MCDONALD W.I., A.M. HOLLIDAY:  
Diagnosis and classification of multiple sclerosis  
Brit. med. Bull., 4-8 (1977/1)
- (39) MILLER J.R., A. M. BURKE, C.T. BEVER:  
Occurrence of oligoclonal bands in multiple sclerosis  
and other CNS diseases  
Ann. Neurol. 13, 53-58 (1983)
- (40) MÜLLER R.:  
The correlation between the state of cerebrospinal  
fluid and the clinical picture in disseminated  
sclerosis  
Acta med. Scand. 139, 153-163 (1951)
- (41) DEMICHEN M., H. GRÜNINGER:  
Cytokinetic studies on the origin of cells of the  
cerebrospinal fluid. With a contribution to the  
cytogenesis of the leptomeningeal mesenchyme  
J. Neurol. Sci. 22, 165-174 (1974)
- (42) OGER J.F., et al.:  
A study of B and T cells in multiple sclerosis  
Clin. Exp. Immun. 22, 30-34 (1975)
- (43) OLSSON J.E., H. LINK:  
Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis  
Arch. Neurol. 28, 392-399 (1973)
- (44) OLSSON J.E., H. LINK, R. MÜLLER:  
Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis  
J. Neurol. Sci. 27, 233-245 (1976)
- (45) PÉTER A.:  
The plasmacells of the cerebrospinal fluid  
J. Neurol. Sci. 4, 227-239 (1967)

- (46) POSER C. M., et al.:  
New diagnostic criteria for multiple sclerosis.  
Guidelines for research protocols  
Ann. Neurol. 13, 227-231 (1983)
- (47) POSER S., G. RITTER:  
Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und Praxis  
Stuttgart - New York (1980)
- (48) POSKANZER D.C., K. SCHAPIRA, H. MILLER:  
Epidemiology of multiple sclerosis in the counties  
of Northumberland and Durham  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 368 (1963)
- (49) PRINEAS J.W.:  
Multiple Sclerosis: Presence of lymphatic capilla-  
ries and lymphoid tissue in the brain and spinal cord  
aus: Progress in MS-Research (ed. Bauer, Poser, Ritter)  
Berlin - Heidelberg - New York (1980)
- (50) PRINEAS J.W., R.G. WRIGHT:  
Macrophages and plasmacells in the perivascular  
compartment in multiple sclerosis  
Lab. Invest. 38, 409-421 (1978)
- (51) REIBER H.:  
Quantitative Bestimmung der lokal im Zentralnerven-  
system synthetisierten Immunglobulin G-Fraktion im  
Liquor  
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 12, 367-369 (1979)
- (52) REIBER H.:  
Eine aktuelle Darstellung des Liquorproteinprofils  
zur Differentialdiagnose von Schrankenstörungen  
und entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems  
Akt. neurol. 7, 127-134 (1980)
- (53) REIBER H.:  
Liquordiagnostik-Grundprogramm  
mta-Journal 10, 430-436 (1983)
- (54) RIEDER H.P., WÜTHRICH R., G. RITZEL:  
Untersuchungen über die saisonale Inzidenz bei  
Multipler Sklerose  
Schweizer Arch. Neurol. Psychiat. 101, 282 (1968)

- (55) SANDBERG-WOLLHEIM M.:  
Immunoglobulin sythesis in vitro by cerebrospinal  
fluid cells in patients with multiple sclerosis  
Scand. J. Immunol. 3, 717-730 (1974)
- (56) SAYK J.:  
Ergebnisse neuer liquor-cytologischer Untersuchungen  
mit dem Sedimentierkammer-Verfahren  
Ärztl. Wschr. 9, 1042-1046 (1954)
- (57) SAYK J., R. SCHMIDT:  
Zur Liquordiagnostik bei der Multiplen Sklerose  
Ärztl. Wschr. 11, 788-793 (1956)
- (58) SAYK J.:  
Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit  
Jena: Fischer (1960)
- (59) SAYK J., OLISCHER R.-M., R. LEHMITZ:  
Cytological findings in cerebrospinal fluid as  
criteria of process activity in multiple sclerosis  
aus: Progress in MS-Research  
Berlin - Heidelberg - New York (1980)
- (60) SCHLIEP G., N. RAPIC, K. FELGENHAUER:  
Quantitation of high-molecular proteins in the  
cerebrospinal fluid  
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 367-369 (1974)
- (61) SCHMIDT R.M.:  
Atlas der Liquorzytologie  
Johann Ambrosius Barth Leipzig (1978)
- (62) SCHMIDT R.M., V. NEUMANN:  
Liquor-cytological investigations in multiple  
sclerosis  
Arch. Swiss. Neurol. 127, 237-242 (1980)
- (63) SCHULLER E., et al.:  
Multiple Sclerosis: A two phase disease?  
Acta Neurol. Scand. 49, 453-460 (1973)
- (64) SCHUMACHER G.A., et al.:  
Problems of experimental trials of therapy in  
multiple sclerosis: report by the panel on the  
evaluation of experimental trials of therapy in  
multiple sclerosis  
Ann. NY Acad. Sci., 552-568 (1965)

- (65) SÖRNÄS R.:  
A new method for the cytological examination of the  
cerebrospinal fluid  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 568 (1967)
- (66) THOMPSON E.J., et al.:  
Oligoclonal immunoglobulins and plasmacells in  
spinal fluid of patients with multiple sclerosis  
Brit. Med. J. 33, 45-50 (1979)
- (67) TOURTELLOTTE W.W.:  
Multiple sclerosis and cerebrospinal fluid  
Med. Clin. N. Am. 47, 1619 (1963)
- (68) TOURTELLOTTE W.W.:  
Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis  
aus: Handbook of clinical neurology, Vol. 9,  
pp 324-382, Amsterdam - New York (1970)
- (69) VOSS G.:  
Über die Liquorcytologie des frühesten Stadiums der  
Multiplen Sklerose  
Nervenarzt 12, 470-471 (1939)
- (70) YAHR M.D., S.S. GOLDENSON, E.A. KABAT:  
Further studies on the gamma globulin content of  
cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and  
other neurological diseases  
Ann. NY Acad. Sci. 58, 613 (1954)

## LEBENS LAUF

Am 10. April 1960 wurde ich, Stephan Meyer, als einziges Kind des Arztes Dr. med. Friedrich Meyer und seiner Frau Ingeborg, geb. Reber, in Remscheid geboren.

Von 1967 bis 1971 besuchte ich die Grundschule in Neustadt a. d. Waldnaab.

Von 1971 an besuchte ich das Augustinus-Gymnasium in Weiden/Obpf., an dem ich im Mai 1980 das Abitur ablegte.

Im Herbst 1980 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Die Ärztliche Vorprüfung habe ich im Sommer 1982, den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung im Sommer 1983 abgelegt.

Ich möchte mich im Sommer 1985 dem zweiten, im Herbst 1986 dem letzten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung unterziehen.



